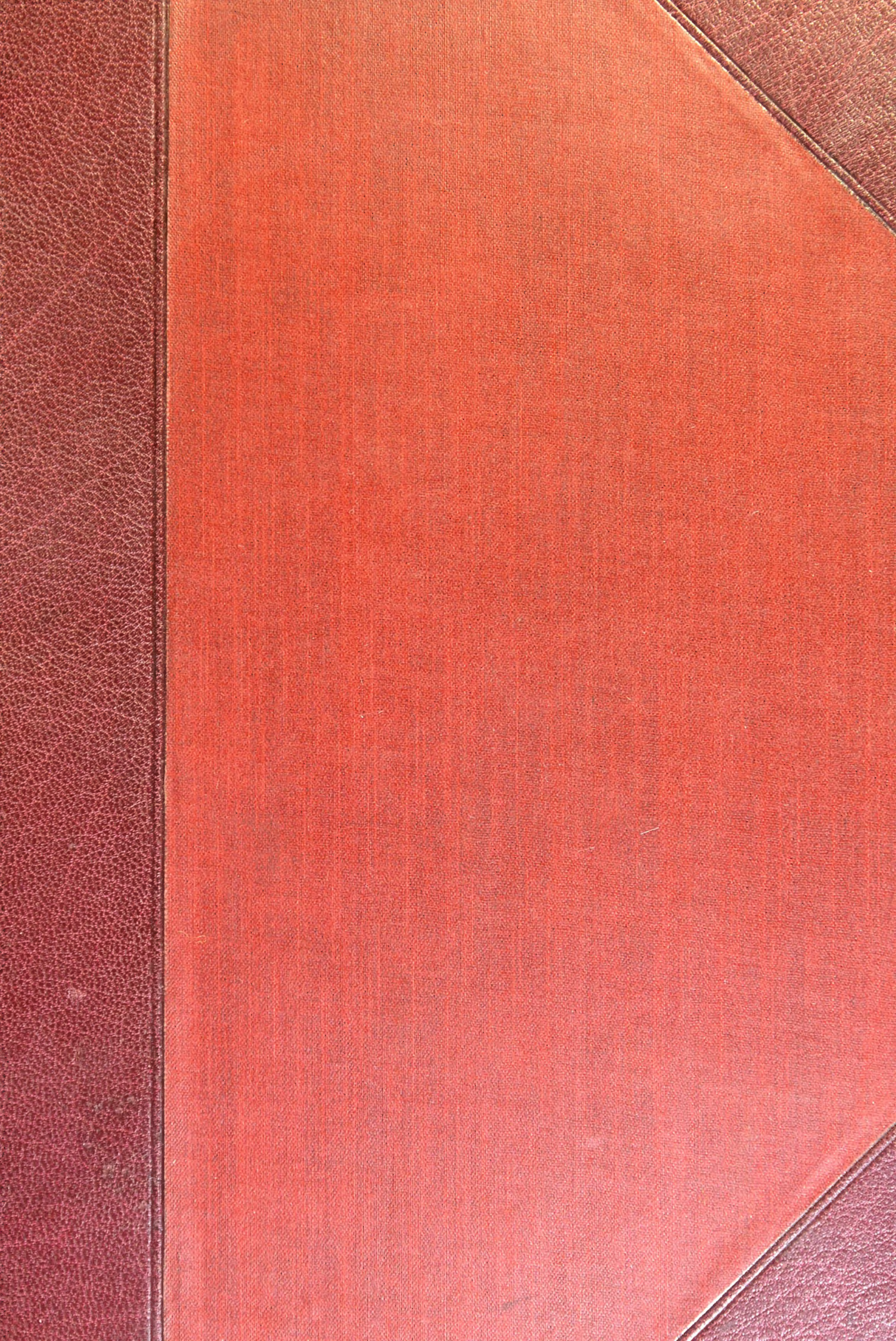



LIBRARY OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS EDINBURGH
non
sinit esse
ferdi

Fortschritte
der
Deutschen Klinik.

In akademischen Vorlesungen.

Herausgegeben von

Prof. Dr. Felix Klemperer,
Direktor des Krankenhauses Reinickendorf-Berlin.

ERSTER BAND.

Mit 54 Textabbildungen und 10 Tafeln.

(I. Ergänzungsband zu „Die Deutsche Klinik", herausgegeben von E. v. LEYDEN und F. KLEMPERER.)

Urban & Schwarzenberg
Berlin N., Friedrichstraße 105b
Wien I., Maximilianstraße 4
1910.

Inhaltsverzeichnis.

Verzeichnis der Mitarbeiter.

1. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Fr. Ahlfeld,** Direktor der Frauenklinik	Marburg	**Gynäkologie.**
2. Geh. Sanitätsrat Dr. **Em. Aufrecht,** Direktor des städt. Krankenhauses	Magdeburg	**Innere Medizin.**
3. weil. Geh. Med.-Rat Dr. **A. Baer**	Berlin	**Psychiatrie.**
4. Prof. Dr. **A. Baginsky,** Direktor des Kaiser und Kaiserin Friedrich-Krankenhauses	Berlin	**Pädiatrie.**
5. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Bäumler,** Direktor d. med. Klinik	Freiburg i. Br.	**Innere Medizin.**
6. Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. **v. Behring,** Exzellenz, Direktor d. hygien. Instituts	Marburg	**Allg. Therapie.**
7. Prof. Dr. **Karl Benda**	Berlin	**Allg. Pathologie.**
8. Prof. Dr. **B. Bendix**	Berlin	**Pädiatrie.**
9. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Bernhardt**	Berlin	**Neuropathologie.**
10. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Bier,** Direktor der chirurg. Klinik	Berlin	**Chirurgie.**
11. Hofrat Prof. Dr. **Otto Binswanger,** Direktor d. psychiatr. Klinik	Jena	**Psychiatrie.**
12. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Binz,** Direktor des pharmakolog. Instituts	Bonn	**Allg. Therapie.**
13. Prof. Dr. **L. Blumreich**	Berlin	**Gynäkologie.**
14. Prof. Dr. **F. Blumenthal**	Berlin	**Innere Medizin.**
15. Prof. Dr. **J. Boas**	Berlin	**Innere Medizin.**
16. Prof. Dr. **Bonhoeffer,** Direktor der psychiatrischen Klinik	Breslau	**Psychiatrie.**
17. Prof. Dr. **L. Brauer,** Direktor der med. Klinik	Marburg	**Innere Medizin.**
18. Dr. **A. Brion,** Assistenzarzt d. med. Klinik	Straßburg i. E.	**Innere Medizin.**
19. Prof. Dr. **L. Bruns**	Hannover	**Neurologie.**
20. Privatdozent Dr. **A. Bum**	Wien	**Allg. Therapie.**
21. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ernst Bumm,** Direktor d. gynäkol. Klinik	Berlin	**Gynäkologie.**
22. Prof. Dr. **Buschke,** Dirig. Arzt am Rudolf Virchow-Krankenhaus	Berlin	**Dermatologie.**
23. Ober-Stabsarzt Dr. **Felix Buttersack**	Metz	**Allg. Therapie.**
24. Prof. Dr. **de la Camp,** Direktor der med. Poliklinik	Erlangen	**Innere Medizin.**
25. Prof. Dr. **J. Caspary,** Direktor der dermat. Klinik	Königsberg i. Pr.	**Dermatologie.**
26. Prof. Dr. **L. Casper**	Berlin	**Urologie.**
27. Privatdozent Dr. **Cassirer**	Berlin	**Neuropathologie.**
28. Prof. Dr. **G. Cornet**	Berlin	**Innere Medizin.**
29. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Curschmann,** Direktor der med. Klinik	Leipzig	**Innere Medizin.**
30. Prof. Dr. **Adalbert Czerny,** Direktor der Kinderklinik	Straßburg i. Els.	**Pädiatrie.**
31. Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. **V. Czerny,** Exzellenz, Direktor d. chir. Klinik	Heidelberg	**Chirurgie.**
32. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **W. Dönitz,** Direktor des Instituts für Infektionskrankheiten	Berlin	**Allg. Pathologie**
33. Prof. Dr. **v. Düring**	Dresden	**Dermatologie.**
34. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **W. Ebstein,** Direkt. d. med. Klinik	Göttingen	**Innere Medizin.**
35. Prof. Dr. **Edinger**	Frankfurt a. M.	**Neuropathologie.**
36. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ehrlich,** Direktor des Instituts für experimentelle Therapie	Frankfurt a. M.	**Allg. Therapie.**
37. Prof. Dr. **Herm. Eichhorst,** Direktor der med. Klinik	Zürich	**Innere Medizin.**
38. Priv.-Doz. Dr. **Carl v. Eicken**	Freiburg	**Rhinolaryngologie.**
39. Prof. Dr. **A. Freih. v. Eiselsberg,** Direkt. der I. chirurg. Klinik	Wien	**Chirurgie.**

40. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Th. Engelmann**, Direktor des physiologischen Instituts	Berlin	**Allg. Pathologie.**
41. Wirkl. Rat Prof. Dr. **W. H. Erb**, Exzellenz, Direktor der med. Klinik	Heidelberg	**Innere Medizin.**
42. Prof. Dr. **Escherich**, Direktor der Kinderklinik	Wien	**Pädiatrie.**
43. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Eulenburg**	Berlin	**Neuropathologie.**
44. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ewald**, dirig. Arzt am Augusta-Hospital	Berlin	**Innere Medizin.**
45. Prof. Dr. **H. Falkenheim**, Direktor der Univ.-Kinderpoliklinik	Königsberg i. Pr.	**Pädiatrie.**
46. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Fehling**, Direktor d. gynäkol. Klinik	Straßburg i. E.	**Gynäkologie.**
47. Professor Dr. **Finkelstein**	Berlin	**Pädiatrie.**
48. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Flechsig**, Direktor der psychiatr. Klinik	Leipzig	**Psychiatrie.**
49. Hofrat Prof. Dr. **Fleiner**, Direktor d. med. Poliklinik	Heidelberg	**Innere Medizin.**
50. Prof. Dr. **A. Fraenkel**, Direktor des städt. Krankenhauses am Urban	Berlin	**Innere Medizin.**
51. Dr. **M. Fraenkel**	Berlin	**Innere Medizin.**
52 Prof. Dr. **Frankl Ritter v. Hochwart**	Wien	**Neuropathologie.**
53 Prof. Dr. **W. A. Freund**	Berlin	**Gynäkologie.**
54. Prof. Dr. **v. Frisch**	Wien	**Urologie.**
55 Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Fritsch**, Direktor d. gynäkol. Klinik	Bonn a. Rh.	**Gynäkologie.**
56. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Fürbringer**	Berlin	**Innere Medizin.**
57. weil. Hofrat Prof. Dr. **Fürstner**, Direktor d. psychiatr. Klinik	Straßburg i. E.	**Psychiatrie.**
58. Prof. Dr. **Geigel**	Würzburg	**Innere Medizin.**
59 Prof. Dr. **D. Gerhardt**, Direktor der med. Klinik	Basel	**Innere Medizin.**
60. Prof. Dr. **Th. Gluck**, Direktor der chirurg. Abteilung des Kaiser und Kaiserin Friedrich-Krankenhauses	Berlin	**Chirurgie.**
61. Privatdozent Dr. **Rudolf Göbell**, Assistenzarzt der chirurg. Klinik zu Kiel	Kiel	**Urologie.**
62. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Goldscheider**, Direkt. des Rudolf Virchow-Krankenhauses	Berlin	**Innere Medizin.**
63. Prof. Dr. **Ernst Grawitz**, Oberarzt des städt. Krankenhauses zu Charlottenburg	Berlin	**Innere Medizin.**
64. Prof. Dr. **E. Grunmach**	Berlin	**Innere Medizin.**
65 Prof. Dr. **H. Gutzmann**	Berlin	**Innere Medizin.**
66. Dr. **L. Halberstaedter**	Berlin	**Allg. Pathologie.**
67 Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **v. Hansemann**	Berlin	**Allg. Pathologie**
68. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Hegar**, Direktor d. gynäkolog. Klinik	Freiburg i. Br.	**Gynäkologie.**
69. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Helferich**, Direktor der chirurg. Klinik	Kiel	**Chirurgie.**
70. Priv.-Doz. Dr. **E. Heller**	Greifswald	**Chirurgie.**
71. Prof. Dr. **M. Henkel**, Direktor der Univ.-Frauenklinik	Greifswald	**Gynäkologie.**
72. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Henoch**	Dresden	**Pädiatrie.**
73. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **O. Hertwig**, Direktor des II. anatomischen Instituts	Berlin	**Allg. Pathologie.**
74 Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Heubner**, Direktor d. Kinderklinik	Berlin	**Pädiatrie.**
75. Prof. Dr. **P. Heymann**	Berlin	**Rhinolaryngologie.**
76. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Hirschberg**	Berlin	**Ophthalmologie.**
77. Prof. Dr. **F. Hirschfeld**	Berlin	**Innere Medizin.**
78. Dr. **H. Hirschfeld**	Berlin	**Innere Medizin.**
79. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **W. His**, Direktor der I. med. Klinik	Berlin	**Innere Medizin.**
80. Geh. Hofrat Prof. Dr. **A. Hoche**, Direktor d. psych. Klinik	Freiburg i. Br.	**Psychiatrie.**
81. Dr. **K. Hochsinger**	Wien	**Pädiatrie.**
82. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Hoffa**, Direktor d. Univ.-Poliklinik f. Orthopädie	Berlin	**Chirurgie.**

83. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Hoffmann**, Direktor d. med. poliklinischen Instituts	Leipzig	**Innere Medizin.**
84. Prof. Dr. **A. Hoffmann**, Direktor der mediz. Klinik der Akademie f. prakt. Medizin	Düsseldorf	**Innere Medizin.**
85. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Max Hofmeier**, Direktor der gynäkol. Klinik	Würzburg	**Gynäkologie.**
86. Prof. Dr. **Hoppe-Seyler**, dirig. Arzt d. städt. Krankenhauses	Kiel	**Innere Medizin.**
87. Prof. Dr. **Hueppe**, Direktor des hygienischen Instituts	Prag	**Allg. Pathologie.**
88. Prof. Dr. **Jacob**	Berlin	**Innere Medizin.**
89. Prof. Dr. **Eduard Jacobi**, Vorstand der Univ.-Klinik und Poliklinik für Haut- u. Geschlechtskrankheiten	Freiburg i. Br.	**Dermatologie.**
90. Prof. Dr. **Martin Jacoby**	Berlin	**Allg. Pathologie.**
91. Prof. Dr. **I. Jadassohn**, Direktor der dermat. Klinik	Bern	**Dermatologie.**
92. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Jaffé**, Direktor d. pharm. Instituts	Königsberg i. Pr.	**Allg. Therapie.**
93. Prof. Dr. Ritter **v. Jaksch**, Direktor der med. Klinik	Prag	**Innere Medizin.**
94. Privatdozent Dr. **Jansen**	Berlin	**Otologie.**
95. San.-Rat Dr. **M. Jastrowitz**	Berlin	**Neuropathologie.**
96. Prof. Dr. **Joachimsthal**, Direktor der Univ.-Poliklinik für Orthopädie	Berlin	**Chirurgie.**
97. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Jolly**, Dir. d. psychiatr. Klinik	Berlin	**Psychiatrie.**
98. weil. Prof. Dr. **Th. v. Jürgensen**, Direktor der med. Poliklinik	Tübingen	**Innere Medizin.**
99. weil. Hofrat Prof. Dr. **Kaposi**, Direktor d. dermatol. Klinik	Wien	**Dermatologie.**
100. Prof. Dr. **F. Karewski**	Berlin	**Chirurgie.**
101. Prof. Dr. **Kausch**, Direktor d. Viktoria Luise-Krankenhauses	Schöneberg, Berl.	**Chirurgie.**
102. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **H. Kehr**	Halberstadt	**Chirurgie.**
103. Prof. Dr. **Arthur Keller**, Direktor des Kaiserin Augusta Viktoriahauses	Berlin	**Pädiatrie.**
104. Dr. **C. Keller**	Berlin	**Gynäkologie.**
105. Prof. Dr. **H. Kionka**, Direktor d. pharmakol. Instituts	Jena	**Allg. Therapie.**
106. Geh. Ob.-Med.-Rat Prof. Dr. **Kirchner**	Berlin	**Allg. Therapie.**
107. Prof. Dr. **E. H. Kisch**	Prag	**Innere Medizin.**
108. Prof. Dr. **F. Klemperer**, Direktor des Verbandkrankenhauses in Reinickendorf	Berlin	**Innere Medizin.**
109. Prof. Dr. **G. Klemperer**, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit	Berlin	**Innere Medizin.**
110. Prof. Dr. **V. Klingmüller**, Direktor der Universitäts-Klinik für Hautkrankheiten	Kiel	**Dermatologie.**
111. Prof. Dr. **A. Koblanck**, dirig. Arzt am Rudolf Virchow-Krankenhaus	Berlin	**Gynäkologie.**
112. Prof. Dr. **Th. Kocher**, Direktor der chirurg. Klinik	Bern	**Chirurgie.**
113. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **König**, Direktor der chir. Klinik	Berlin	**Chirurgie.**
114. Prof. Dr. **A. Kohts**, Direktor der Kinderklinik	Straßburg i. E.	**Pädiatrie.**
115. Prof. Dr. **Kolle**, Direktor des hygien. Instituts	Bern	**Innere Medizin.**
116. Geh. San.-Rat Prof. Dr. **F. Körte**, Direktor der chirurg. Abteilung des städt. Krankenhauses am Urban	Berlin	**Chirurgie.**
117. weil. Hofrat Prof. Dr. Freiherr v. **Krafft-Ebing**, Direktor der psychiatr. Klinik	Wien	**Psychiatrie.**
118. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Kraus**, Direktor d. II. med. Klinik	Berlin	**Innere Medizin.**
119. Prof. Dr. **F. Krause**, dirig. Arzt am Augusta-Hospital	Berlin	**Chirurgie.**
120. Prof. Dr. **L. Krehl**, Direktor der med. Klinik	Heidelberg	**Innere Medizin.**
121. Prof. Dr. **B. Kroenig**, Direktor der gynäkol. Klinik	Freiburg i. B.	**Gynäkologie.**
122. Prof. Dr. **G. Kroenig**, dirig. Arzt am städt. Krankenhause Friedrichshain	Berlin	**Innere Medizin.**
123. Prof. Dr. **Kronecker**, Direktor des Hallerianum	Bern	**Allg. Pathologie.**
124. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **E. Küster**, Direkt. d. chirurg. Klinik	Marburg a. L.	**Chirurgie.**

125. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Landau**	Berlin	**Gynäkologie.**
126. weil. Prof. Dr. **O. Lassar**	Berlin	**Dermatologie.**
127. Prof. Dr. **A. Lazarus**	Berlin	**Innere Medizin.**
128. San.-Rat Prof. Dr. **J. Lazarus**, dirig. Arzt am jüdischen Krankenhause	Berlin	**Innere Medizin.**
129. Prof. Dr. **Paul Lazarus**	Berlin	**Neuropathologie.**
130. Prof. Dr. **Georg Ledderhose**	Straßburg i. E.	**Chirurgie.**
131. Dr. **R. Ledermann**	Berlin	**Dermatologie.**
132. Prof. Dr. **Hans Leo**, Direktor des pharmak. Instituts	Bonn	**Innere Medizin.**
133. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Edm. Lesser**, Direktor der dermatolog. Klinik	Berlin	**Dermatologie.**
134. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **W. v. Leube**, Direkt. d. med. Klinik	Würzburg	**Innere Medizin.**
135. Wirkl. Geh. Rat Prof. Dr. **Ernst v. Leyden**, Exzellenz	Berlin	**Innere Medizin.**
136. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Lichtheim**, Direktor d. med. Klinik	Königsberg	**Innere Medizin.**
137. weil. Prof. Dr. **Carl v. Liebermeister**, Direktor der med. Klinik	Tübingen	**Innere Medizin.**
138. Prof. Dr. **Liepmann**	Berlin	**Psychiatrie.**
139. Prof. Dr. **P. Linser**	Tübingen	**Dermatologie.**
140. weil. Prof. Dr. **M. Litten**, dirig. Arzt a. städt. Krankenhause	Berlin	**Innere Medizin.**
141. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Loeffler**, Direktor d. hyg. Instituts	Greifswald	**Innere Medizin.**
142. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Löhlein**, Direktor der gynäkologischen Klinik	Gießen	**Gynäkologie.**
143. Prof. Dr. **H. Lüthje**, Direktor der med. Klinik	Kiel	**Innere Medizin.**
144. Prof. Dr. **A. Martin**, Direktor der gynäkologischen Klinik	Greifswald	**Gynäkologie.**
145. Prof. Dr. **Martius**, Direktor der med. Klinik	Rostock	**Innere Medizin.**
146. Prof. Dr. **Matterstock**, Direktor der med. Poliklinik	Würzburg	**Innere Medizin.**
147. Prof. Dr. **M. Matthes**, Mitglied der Akademie	Köln	**Innere Medizin**
148. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Mendel**	Berlin	**Psychiatrie.**
149. Prof. Dr. **M. Mendelsohn**	Berlin	**Innere Medizin.**
150. Prof. Dr. **Leonor Michaelis**	Berlin	**Allg. Pathologie.**
151. Prof. Dr. **Max Michaelis**	Berlin	**Innere Medizin.**
152. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **J. v. Mikulicz**, Direktor der chir. Klinik	Breslau	**Chirurgie.**
153. Prof. Dr. **W. D. Miller**	Berlin	**Chirurgie.**
154. Prof. Dr. **Minkowski**, Direktor der med. Klinik	Breslau	**Innere Medizin.**
155. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Moeli**, Direktor der städt. Irrenanstalt	Lichtenberg bei Berlin	**Psychiatrie.**
156. Prof. Dr. **A. Moeller**	Berlin	**Innere Medizin.**
157. Prof. Dr. **A. Monti**, Direktor der Allgemeinen Poliklinik	Wien	**Pädiatrie.**
158. Prof. Dr. **J. Morgenroth**, Abteilungsvorstand am pathol. Institut	Berlin	**Allg. Pathologie.**
159. Prof. Dr. **F. Moritz**, Direktor der med. Klinik	Straßburg i. E.	**Innere Medizin.**
160. Prof. Dr. **Mosse**, Assistenzarzt d. med. Poliklinik	Berlin	**Innere Medizin.**
161. Prof. Dr. **Fr. Müller**, Direktor der med. Klinik	München	**Innere Medizin.**
162. Prof. Dr. **Otfried Müller**, Vorst. d. med. Univ.-Poliklinik	Tübingen	**Innere Medizin.**
163. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Naunyn**, Direktor der med. Klinik	Straßburg i. E.	**Innere Medizin.**
164. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Neisser**, Dir. d. dermat. Klinik	Breslau	**Dermatologie.**
165. Prof. Dr. **H. Neumann**	Berlin	**Pädiatrie.**
166. Hofrat Prof. Dr. **E. v. Neusser**, Direktor der II. med. Klinik	Wien	**Innere Medizin.**
167. Prof. Dr. **A. Nikolaier**	Berlin	**Innere Medizin.**
168. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Nitze**	Berlin	**Urologie.**
169. Prof. Dr. **Carl v. Noorden**, Direktor der I. med. Klinik	Wien	**Innere Medizin.**
170. weil. Hofr. Prof. Dr. **H. Nothnagel**, Dir. d. I. med. Klinik	Wien	**Innere Medizin.**
171. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Olshausen**, Direktor der gynäkol. Klinik	Berlin	**Gynäkologie.**
172. Prof. Dr. **N. Ortner**	Wien	**Innere Medizin.**

173. Hofrat Prof. Dr. **Oser**, Direktor d. israel. Krankenhauses	Wien	**Innere Medizin.**
174. Prof. Dr. **H. Päßler**, dirig. Arzt am städt. Krankenhause	Dresden	**Innere Medizin.**
175. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Passow**, Dir. d. Univ.-Klinik für Ohrenkrankheiten	Berlin	**Otologie.**
176. Prof. Dr. **E. Payr**, Direktor der chirurg. Klinik	Greifswald	**Chirurgie.**
177. Prof. Dr. **E. Peiper**	Greifswald	**Innere Medizin.**
178. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Pelmann**, Direktor der psychiatr. Klinik	Bonn	**Psychiatrie.**
179. Prof. Dr. **Franz Penzoldt**, Direktor der med. Klinik	Erlangen	**Innere Medizin.**
180. Dr. **F. Pinkus**	Berlin	**Dermatologie.**
181. Prof. Dr. **Posner**	Berlin	**Urologie.**
182. Hofrat Prof. Dr. **Pribram**, Direktor der med. Klinik	Prag	**Innere Medizin.**
183. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Quincke**, Direktor d. med. Klinik	Kiel	**Innere Medizin.**
184. Prof. Dr. **E. Redlich**	Wien	**Neuropathologie.**
185. Prof. Dr. **L. Rehn**, dirig. Arzt am städt. Krankenhause	Frankfurt a. M.	**Chirurgie.**
186. Prof. Dr. **Remak**	Berlin	**Neuropathologie.**
187. Prof. Dr. **Paul Friedrich Richter**	Berlin	**Innere Medizin.**
188. weil. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Riegel**, Dir. d. med. Klinik	Gießen	**Innere Medizin.**
189. Prof. Dr. **Gustav Riehl**, Direktor der dermatolog. Klinik	Wien	**Dermatologie.**
190. San.-Rat Prof. Dr. **L. Riess**	Berlin	**Innere Medizin.**
191. Prof. Dr. **Romberg**, Direktor der med. Klinik	Tübingen	**Innere Medizin.**
192. weil. Prof. Dr. **O. Rosenbach**	Berlin	**Innere Medizin.**
193. Prof. Dr. **Th. Rosenheim**	Berlin	**Innere Medizin.**
194. weil. Prof. Dr. **Rosenstein**, Direktor der med. Klinik	Leiden	**Innere Medizin.**
195. Priv.-Doz. Dr. **Werner Rosenthal**	Göttingen	**Allg. Pathologie.**
196. Prof. Dr. **Rosin**	Berlin	**Innere Medizin.**
197. Reg.-Rat Privatdozent Dr. **E. Rost**	Berlin	**Allg. Pathologie.**
198. weil Prof. Dr. **v. Rosthorn**, Direktor der gynäkolog. Klinik	Wien	**Gynäkologie.**
199. Privatdozent Dr. **Max Rothmann**	Berlin	**Neuropathologie.**
200. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **M. Rubner**	Berlin	**Hygiene.**
201. Prof. Dr. **Rumpf**	Bonn	**Innere Medizin.**
202. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Salkowski**, Vorstand des Chem. Laboratoriums am patholog. Institut	Berlin	**Allg. Pathologie.**
203. Priv.-Doz. Dr. **H. Salomon**	Wien	**Innere Medizin.**
204. Privatdozent Dr. **Schäffer**	Breslau	**Dermatologie.**
205. Geh. Med.-Rat Prof. Dr **Schatz**, Direktor d. gynäk. Klinik	Rostock	**Gynäkologie.**
206. Hofrat Prof. Dr. **Fr. Schauta**, Direktor d. gynäk. Klinik	Wien	**Gynäkologie.**
207. Prof. Dr. **Karl Schleich**	Berlin	**Chirurgie.**
208. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Schmidt-Rimpler**, Direktor der Augenklinik	Halle a. S.	**Ophthalmologie.**
209. Priv.-Doz. Dr. **Georg Schoene**	Marburg	**Allg. Pathologie.**
210. Prof. Dr. **W. Scholtz**, Direktor der Univ.-Hautklinik	Königsberg i. Pr.	**Dermatologie.**
211. weil. Hofr. Prof. Dr. **L. v. Schroetter**, Dir. d. III. med. Klin.	Wien	**Innere Medizin.**
212. Staatsrat Prof. Dr. **Schultze**, Direktor der med. Klinik	Bonn	**Innere Medizin.**
213. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **B. S. Schultze**, Dir. d. Frauenkl.	Jena	**Gynäkologie.**
214. Privatdozent Dr. **P. Schuster**	Berlin	**Neuropathologie.**
215. Prof. Dr. **A. Schütze**	Berlin	**Innere Medizin.**
216. Prof. Dr. **W. Seiffer**	Berlin	**Psychiatrie.**
217. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Senator**, Direktor d. Universitäts-Poliklinik	Berlin	**Innere Medizin.**
218. Priv.-Doz. Dr. **Konrad Sick**, Dir. am städt. Krankenhause	Stuttgart	**Innere Medizin.**
219. Prof. Dr. **Siemerling**, Direktor der psychiatrischen Klinik	Kiel	**Psychiatrie.**
220. Prof. Dr. **Felix Skutsch**	Leipzig	**Gynäkologie.**
221. Geh. Med.-R. Prof. Dr. **Soltmann**, Direktor d. Kinderklinik	Leipzig	**Pädiatrie.**
222. Prof. Dr. **R. Sommer**, Direktor der psychiatrischen Klinik	Gießen	**Psychiatrie.**

223.	Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Sonnenburg**, Direktor der chir. Abteilung des Krankenhauses Moabit	Berlin	**Chirurgie.**
224.	Hofrat Prof. Dr. **E. Stadelmann**, Direktor des städtischen Krankenhauses Friedrichshain	Berlin	**Innere Medizin.**
225	Prof. Dr. **R. Stern**, Direktor der Univ.-Poliklinik	Breslau	**Innere Medizin.**
226.	Prof. Dr. **A. Steyrer**, Direktor der med. Klinik	Greifswald	**Innere Medizin.**
227.	Hofrat Prof. Dr. **Stintzing**, Direktor der med. Klinik	Jena	**Innere Medizin.**
228	Prof. Dr. **J. Strasburger**	Bonn	**Innere Medizin.**
229.	Privatdozent Dr. **A. Strasser**	Wien	**Innere Medizin.**
230.	Prof. Dr. **P. Strassmann**	Berlin	**Gynäkologie.**
231.	Prof. Dr. **Strauss**	Berlin	**Innere Medizin.**
232.	Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Strübing**, Direktor d. med. Polikl.	Greifswald	**Innere Medizin.**
233.	Prof. Dr. **Ad. v. Strümpell**, Direktor der III. med. Klinik	Wien	**Innere Medizin.**
234.	Prof. Dr. **K. Touton**	Wiesbaden	**Dermatologie.**
235.	Prof. Dr. **Umber**, dirig. Arzt am städt. Krankenhause	Altona	**Innere Medizin.**
236.	Dr. **P. G. Unna**	Hamburg	**Dermatologie.**
237.	Med.-Rat Prof. Dr. **Unverricht**, Direkt. d. städt. Krankenh.	Magdeburg	**Innere Medizin.**
238.	Prof. Dr. **Viktor Urbantschitsch**	Wien	**Otologie.**
239.	Prof. Dr. **J. F. Veit**, Direktor d. gynäkol. Klinik	Halle	**Gynäkologie.**
240.	weil. Prof. Dr. **O. Vierordt**, Direktor d. med. Poliklinik	Heidelberg	**Innere Medizin.**
241.	Prof. Dr. **Verworn**, Direktor des physiol. Institutes	Göttingen	**Allg. Pathologie.**
242.	Dr. **G. Vogel**	Aachen	**Gynäkologie.**
243.	Prof. Dr. **F. Voit**, Direktor der Univ.-Klinik	Gießen	**Innere Medizin.**
244.	Dr. **Vorkastner**, Assistent a. der Univers.-Nervenklinik	Berlin	**Neuropathologie.**
245.	Prof. Dr. **Voss**, Direktor der Ohrenklinik	Frankfurt a. M.	**Otologie.**
246	Prof. Dr. **Vulpius**	Heidelberg	**Chirurgie.**
247.	Prof. Dr. **W. Weintraud**, Ob.-Arzt d. inneren Abteil. des städt. Krankenhauses	Wiesbaden	**Innere Medizin.**
248.	weil. Geh. Med.-R. Prof. Dr. **C. Wernicke**, Direktor d. psychiatrischen Klinik	Breslau	**Neuropathologie.**
249.	Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **v. Winckel**, Direktor d. gynäkologischen Klinik	München	**Gynäkologie.**
250.	Prof. Dr. **Oskar Witzel**	Bonn	**Chirurgie.**
251.	Dr. **H. Wohlgemuth**	Berlin	**Allg. Pathologie.**
252.	Prof. Dr. **Alfred Wolff**, Direktor d. dermat. Klinik	Straßburg i. E.	**Dermatologie.**
253.	Prof. Dr. **Wollenberg**, Direktor der psychiatrischen Klinik	Straßburg i. E.	**Psychiatrie.**
254.	Prof. Dr. **Th. Wyder**, Direktor der gynäkologischen Klinik	Zürich	**Gynäkologie.**
255.	Privatdozent Dr. **Julius Zappert**	Wien	**Pädiatrie.**
256.	Prof. Dr. **M. v. Zeissl**	Wien	**Dermatologie.**
257.	Geh. Hofrat Prof. Dr. **Ziegler**, Direktor d. pathol. Institutes	Freiburg i. Br.	**Allg. Pathologie.**
258.	Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Th. Ziehen**, Direktor der psychiatrischen Klinik	Berlin	**Neuropathologie.**
259.	Prof. Dr. **W. Zinn**, dirig. Arzt der inn. Abt. des Krankenhauses Moabit	Berlin	**Innere Medizin.**
260.	Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Zweifel**, Direktor d. gynäk. Klinik	Leipzig	**Gynäkologie.**



1. VORLESUNG.

Über das Fieber.

Von

M. Matthes,

Köln.

Meine Herren! Solange es eine wissenschaftliche Medizin gibt, hat kaum ein anderes Problem der allgemeinen Pathologie so gleichmäßig das Interesse der Forscher gefunden als das des Fiebers. Gewaltig ist die darüber angehäufte Literatur und bis in die jüngste Zeit hinein erscheinen Arbeiten über Arbeiten, die sich mit der Frage nach der Bedeutung und dem Wesen des Fiebers beschäftigen. Das ist nicht verwunderlich. Ist doch das Fieberproblem nur ein Teil des Problems der infektiösen Vorgänge überhaupt, dessen Erforschung die moderne Medizin sich ganz besonders gewidmet hat. Es mag daher fast als ein Wagnis erscheinen, im Rahmen eines klinischen Vortrages über den heutigen Stand der Fieberlehre zu berichten, zumal da ziemlich neue vorzügliche und erschöpfende monographische Darstellungen von *Kraus* und von *Krehl,* um nur die bekanntesten zu nennen, vorliegen und ich selbstverständlich manches nur werde flüchtig streifen können, was eine ausführliche Erörterung verdiente. Aber andrerseits haben gerade die jüngsten Arbeiten manche neue Gesichtspunkte beigebracht und müssen zu neuen Betrachtungen anregen. Ich werde es deswegen nicht so sehr als meine Aufgabe erachten, eine erschöpfende Darstellung zu geben als die strittigen Punkte hervorzuheben und den mannigfachen Wandlungen der Auffassungen gerecht zu werden. Für die Literatur und die ausführliche Darstellung der Einzelfragen muß ich aber auf die genannten Monographien verweisen.

Wir nennen Fieber die dem Infekt eigentümliche, ihn begleitende Temperatursteigerung, die zwar nur ein Teil der allgemeinen Reaktionsvorgänge gegenüber dem Infekt ist, die aber doch vielen Infekten gemeinsam ist.

Es erhebt sich von selbst die Frage: Ist eine von den übrigen Erscheinungen des speziellen Infektes abstrahierende Betrachtung überhaupt möglich? Schon vor 20 Jahren hat *Unverricht* in dem Bewußtsein dieser Schwierigkeit vorgeschlagen, den Fieberbegriff als undefinierbar ganz zu streichen und nur noch von Temperatursteigerungen zu sprechen und in

neuerer Zeit hat namentlich *Kraus* immer wieder betont, daß es nicht angängig sei, das Wesentliche der Temperatursteigerung völlig allgemeinen und einheitlichen Betrachtungen zu unterwerfen, weil auch die klinische Übereinstimmung dieser Symptomengruppe durchaus nicht so groß sei, wie das häufig betont würde. Aber das Bedürfnis der Praxis ist *Unverricht* nicht gefolgt, sondern hat den Fieberbegriff bis heute aufrecht erhalten. Auch mir scheint eine Betrachtung, die nicht nur das Trennende, Spezifische, sondern auch das Gemeinsame der Infektionserscheinungen hervorhebt, nicht ungerechtfertigt. Ich habe vor 10 Jahren über diesen Punkt geschrieben: Gewiß ist *Unverricht* vollkommen Recht zu geben, daß das Gesamtbild der Vergiftung, welches der jeweilig verschiedene Infektionserreger erzeugt, für den Charakter der Erkrankung das Ausschlaggebende ist und nicht die Temperatursteigerung; aber der Umstand, daß eben die meisten und namentlich die akuten Infektionskrankheiten mit Temperatursteigerungen, mit dem eigentümlichen Symptomenkomplex verlaufen, den wir landläufig Fieber nennen, wird immer dazu aufforderen, nach einer für die verschiedenen Infektionen gemeinsamen Ursache dieses Bildes zu suchen. Heute müßte man dem wohl hinzufügen, daß nicht nur die Erscheinungen der Vergiftung, sondern auch die Reaktionen des Körpers auf dieselben, in erster Linie die Immunitätsvorgänge bei aller Verschiedenheit doch gemeinsame Züge besitzen, die den Versuch einer einheitlichen Betrachtung rechtfertigen könnten. Man braucht deswegen nicht den Standpunkt *Aronsohns* zu teilen, der im Gegensatz zu *Kraus* und *Unverricht* eine Febris paradigmatica aufstellen will und die Wärmestichhyperthermie, einen Zustand also, der gar nichts mit einer Infektion zu tun hat, als echtes Fieber bezeichnet.

Wohl werden wir bei den folgenden Erörterungen diese durch eine Verletzung des Streifenhügels bedingte Hyperthermie zum Vergleich mit der infektiösen heranziehen müssen, weil sie die Folgen einer mechanisch bedingten primären Störung der wärmeregulatorischen Apparate besonders rein zeigt. Wir werden aber mit demselben Recht die Hyperthermien, die nach subcutaner Einverleibung von toten Bakteriensubstanzen, von mancherlei nicht spezifischen Eiweißstoffen, und endlich von chemisch ätzenden Substanzen nicht eiweißartiger Natur berücksichtigen müssen, die man im allgemeinen als aseptische Fieber bezeichnet. Die Vorgänge dabei stehen vielleicht dem echten Infektionsfieber noch näher und versprechen Aufschluß über das Wesen der Temperatursteigerung, die bei ihnen wie bei den Infektionen nicht als eine mechanisch, sondern als eine chemisch ausgelöste erscheint. Wir werden endlich auch die Temperatursteigerungen durch Überwärmung oder Wärmestauung mit dem echten Fieber vergleichen, denn sie zeigen die direkten Folgen der Erhöhung der Körpertemperatur, die unabhängig von einer Störung des wärmeregulatorischen Apparates nur darauf beruhen, daß die Wärmeregulation physikalisch verhindert wird.

Unter gewissen Bedingungen scheint allerdings die Wärmeregulation auch bei einfacher Überwärmung nicht prompt nach dem Aufhören der letzteren einzusetzen. Es ist bekannt, daß Leute mit Hitzschlag oft die hohen Temperaturen behalten, selbst wenn sie unter die günstigsten Bedingungen der Wärmeabgabe gesetzt werden. *Krehl* meint, daß dabei schwer übersehbare Verhältnisse mitspielen müßten, da die Erkrankung an Hitzschlag doch immer nur bei besonders disponierten Individuen beobachtet

würden. *Hiller* und *Senftleben* haben darauf hingewiesen, daß die Wasserverarmung und die dadurch bedingte schwere Blutveränderung, die sich namentlich in einer Hämoglobinämie dokumentierte, vielleicht die Temperatur hochhielte oder nach anfänglichem Fallen wieder steigen machte. Es würden dann die Verhältnisse ähnlich wie beim aseptischen Fieber sein.

Warum ist der Fiebernde wärmer wie der Gesunde? Auf diese Frage wollen wir Antwort haben. Selbstverständlich erscheint zunächst, daß das normale Spiel des Ausgleichs zwischen Wärmeproduktion und Abgabe im Fieber gestört sein muß, das sonst die Konstanz der Körpertemperatur bei den Homoiothermen unter den verschiedensten Bedingungen gewährleistet. Man wird nach den Gründen dieser Störung forschen müssen und sehen, ob sie etwa einheitliche oder wenigstens ähnliche Bedingungen hat.

Zunächst erhebt sich naturgemäß die Vorfrage: Wie verhält sich die Wärmeproduktion und die Wärmeabgabe im Fieber?

Wir sind darüber verhältnismäßig gut orientiert, weil zuverlässige Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen. Man kann Wärmeproduktion und Abgabe bekanntlich direkt calorimetrisch messen und ferner indirekt durch die calorimetrische Umrechnung der beobachteten Zersetzungen bestimmen. Diese letztere Methode ist freilich nur unter der Voraussetzung richtig, daß wirklich nur die Zersetzungen, sei es der eigenen Körpersubstanz, sei es der zugeführten Nahrungsstoffe die einzige Quelle der Wärmeproduktion bilden. *Herz* hat die Behauptung aufgestellt, daß im Fieber vielleicht rein physikalische Vorgänge, wie Quellung, eine besonders geartete Wärme lieferten. So verführerisch auch ein solcher Gedanke erscheinen muß, wie wir später sehen werden, so ist, ganz abgesehen davon, daß bei solchen Vorgängen wohl Wärme gebunden, aber nicht frei werden kann, doch diese Vorstellung mit Sicherheit schon deswegen abzulehnen, weil die Resultate der direkten und indirekten calorimetrischen Bestimmungen in allen wirklichen zuverlässigen Untersuchungen derartig genau übereinstimmen, daß für die Annahme solcher besonders gearteter Wärmebildung die experimentellen Unterlagen völlig fehlen. Auch im Fieber gibt es keine andere Quelle der Wärmebildung als die Verbrennungsvorgänge der tierischen Substanz.

Die indirekte Calorimetrie ist bekanntlich auf zwei verschiedene Methoden möglich. Entweder werden in langdauernden Versuchen im *Pettenkofer*schen Apparat oder dessen Modifikationen die Zersetzungen bestimmt oder in Stichproben in den *Geppert-Zuntz*schen Apparaten. Es liegt auf der Hand, daß beide Methoden ihre Vorzüge und ihre Schattenseiten haben. Die *Pettenkofer*sche Methode gibt die Gesamtbilanz richtig, läßt aber kurzzeitliche Schwankungen eventuell wegen der Ausgleichsvorgänge übersehen, die *Geppert-Zuntz*sche Bestimmung, die nur Stichproben nimmt, kann gerade aus dem umgekehrten Grunde gelegentlich zu falschen Schlüssen führen. Um so wertvoller muß es erscheinen, daß sowohl die direkte calorimetrische Methode als beide indirekten übereinstimmend ergeben haben, daß in der Mehrzahl der akuten Fieber die Wärmeproduktion gesteigert ist. Die Steigerung ist keine sehr erhebliche und beträgt durchschnittlich nur 20—30%. Die höchsten Werte wurden im Schüttelfrost beobachtet und bei Menschen, die sonst ihre Muskulatur anstrengen mußten, zum Beispiel dyspnoisch waren. Das ist, wie wir gleich sehen werden, leicht verständlich.

In einigen, aber durch zuverlässige Untersuchungen belegten Fällen wurde allerdings die Erhöhung der Wärmeproduktion vermißt. Es handelte sich dabei um länger dauernde Fieber und um Stichprobenbestimmungen. *Krehl* hat darauf hingewiesen, daß diese Untersuchungen vielleicht die Wärmeproduktionssteigerung nicht finden ließen, weil die untersuchten Individuen bereits einen geschwächten Körper hatten und dieser sich auf einen abnorm niedrigen Verbrauch eingestellt hätte, wie wir auch aus anderen Untersuchungen wissen. Man dürfe also als Vergleichswerte dabei nicht die normalen Zahlen des Gesunden von gleicher Konstitution nehmen, und die gefundenen, an sich niedrigen Werte könnten doch in Wirklichkeit bei dieser Sachlage erhöhte bedeuten. Ferner erweist sich die Wärmeproduktion, wie später erörtert werden wird, während des Fieberabfalles oft vermindert und dasselbe ist bei Neigung zum Kollaps der Fall, selbst wenn die Kranken noch hohe Temperaturen haben. *Krehl* meint, daß es auch aus diesen Gründen erklärlich erschiene, wenn kurz vor dem Fieberabfall mit einer nur Stichproben nehmenden Methode die Steigerung der Produktion vermißt würde.

Es fragt sich nun, wie man diese beobachteten Steigerungen der Wärmeproduktion bewerten darf. Wir wissen aus den *Rubner*schen Untersuchungen, daß eine lebhafte Muskelanstrengung, ja bereits eine abundante Eiweißmahlzeit die Wärmeproduktion weit stärker steigern kann; das läßt zunächst die im Schüttelfrost und bei Dyspnoe beobachteten höheren Werte begreifen. Wir wissen ferner durch die Untersuchungen der *Ludwig*schen, *Voit*schen und *Pflüger*schen Schule, daß, sobald die Körpertemperatur steigt, die Zersetzungen und mit ihnen die Wärmeproduktion anwachsen, beiläufig um 6 bis 7% für einen Grad des Temperaturzuwachses. Daß diese Steigerung auch beim Menschen eintritt, hat als erster *Winternitz* erwiesen.

Winternitz fand die Wärmeproduktionsvermehrung im heißen Bade sogar sehr viel erheblicher als im Fieber und ebenso haben *Linser* und *Schmidt*, die allerdings nicht normale Menschen, sondern an Ichthyosis leidende Kranke, die nicht schwitzen können, untersuchten, Steigerungen des Sauerstoffverbrauches bis zu 100% gefunden.

Dem gegenüber hat *Salomon* in einer Untersuchung, bei der bedeutende Überwärmungen im Heißluftbade oder im elektrischen Bade erzielt wurden, nur Steigerungen von durchschnittlich 15·9% gefunden. Da auch *Salomon* recht erhebliche Hyperthermien untersuchte, kann man die Differenz nicht gut auf die bessere Regulationsmöglichkeit im Luftbad schieben. Vielleicht wirkt das heiße Bad auch als chemischer Reiz und nicht nur als thermischer. Das ist wenigstens eine Ansicht, die *Bier* mehrfach vertreten hat und für die auch spricht, daß *Winternitz* im heißen Sandbad erhebliche Steigerungen der Wärmeproduktion sah, die er auf den mechanischen Reiz des Sandes zurückführt. Für den Widerspruch zwischen den Angaben *Salomons* und *Linsers* kann man höchstens anführen, daß die Ichthyosiskranken sich vielleicht doch anders wie gesunde Menschen verhalten.

Ist also nicht vielleicht die Steigerung der Wärmeproduktion im Fieber auf diese Gründe zu schieben? *Speck* hat diese Ansicht vertreten, und zwar meint er, daß ausschließlich Muskelbewegungen die beobachteten Mehrzersetzungen erklärten, auch *F. Müller* hat der Ansicht Ausdruck verliehen, daß im Fieber die chemische Regulation neben der physikalischen eintreten könne, indem vom Nervensystem aus Muskelkontraktionen ausgelöst würden. Noch schärfer hat sich *Aronsohn* ausgedrückt. Derselbe hält dafür, daß im Fieber der Muskel nicht wie sonst Bewegung leiste, sondern durch Zerfall von Muskeleiweiß Wärme bilde, eine Ansicht, auf die noch zurückzukommen sein wird. Aber *Kraus* sowohl wie *Krehl*, der letztere auf Grund unserer gemeinschaftlichen Untersuchungen, sind der Meinung, daß auch nach Abzug der durch beschleunigte Respiration und Herztätigkeit und der durch die Temperaturerhöhung bedingten Steigerung

der Produktion von dem beobachteten Bruttowerte doch ein wenn auch nicht sehr großer Rest der Erhöhung übrig bleibt, der nicht als eine sekundäre Folge des Fiebers anzusehen ist, sondern im ursächlichen Zusammenhang mit dem fieberhaften Vorgang selbst steht. Freilich ist dieser Nettowert so klein, daß die ältere Vorstellung, daß er die Temperatursteigerung allein verursache, unhaltbar erscheinen muß, namentlich wenn man bedenkt, mit welcher Leichtigkeit der Körper viel größere Wärmeproduktionssteigerungen anderer Art regulatorisch auszugleichen imstande ist. Zwischen Größe der Oxydationen und Höhe des Fiebers besteht zudem sicher kein direkter Parallelismus, da oft Fieber mit verhältnismäßig niedriger Temperatur die höchsten Oxydationswerte zeigen. Eine Erhöhung der Wärmeproduktion wurde übrigens von *Krehl* und *Soetbeer* auch bei Infektionen von Kaltblütern gefunden, die natürlich eine fieberhafte Temperatur überhaupt nicht zeigen können.

Die Untersuchungen über die Wärmeproduktion sind nach dem Vorgang von *Kraus* früher am nüchternen Individuum ausgeführt worden, da nur bei diesen auf eine gleichmäßige Wärmeproduktion gerechnet werden kann. Erst neuerdings ist *Löning* an eine systematische Untersuchung des Einflusses der Nahrungsaufnahme im Fieber gegangen. Er stellte zunächst fest, daß nicht nur der nüchterne, sondern auch der hungernde Fiebernde eine Steigerung des Energiehaushaltes um 20% zeigte, und fand dann ferner, daß nach Nahrungszufuhr der Fiebernde bedeutend rascher die Nüchternwerte der Atmung wieder erreichte als der Gesunde. Das spricht für eine beschleunigte Zersetzung der zugeführten Nahrung.

Die Wärmeabgabe kann sich nach unseren und anderer Autoren Untersuchungen im Fieber verschieden verhalten, sie kann vermindert sein zum Beispiel im Schüttelfrost; auf der Höhe des Fiebers ist sie meist vermehrt. Jedenfalls ist sie aber immer so beschaffen, daß sie ein Sinken der Temperatur verhindert; sie muß selbstverständlich. damit die Temperatur nicht unaufhörlich wächst, den Schwankungen der Produktion auf der Höhe des Fiebers einigermaßen parallel gehen. Beim Fieberabfall ist die Wärmeabgabe, wenn die Entfieberung eine kritische ist, stark vermehrt; keineswegs ist sie das aber bei langsamer Entfieberung immer, im Gegenteil, sie kann dabei sogar unter die Norm sinken, so daß das Sinken der Temperatur mehr durch eine Einschränkung der Produktion zustande kommt als durch die Vermehrung der Wärmeabgabe. Von den verschiedenen Arten der Wärmeabgabe bleibt vielleicht die durch Wasserverdunstung trotz der Steigerung der Wasserausscheidung durch die Lunge relativ zurück. *Krehl* und *Matthes* fanden nur eine Erhöhung von 16 bis 17%, *Schwenkenbecher* und *Inagaki* fanden bei steigender Temperatur die Wasserverdunstung nicht erhöht und auf der Höhe des Fiebers nur um 15% gesteigert. Diese Beobachtungen treten erst dann in das rechte Licht, wenn man sie mit der Wasserverdunstung bei anderweitigen Erhöhungen der Wärmeproduktion vergleicht. Leistet doch zum Beispiel ein Mann, der durch körperliche Arbeit die Wärmeproduktion steigert, unter Umständen nach *Rubner* bis zu 70% der Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung. Es darf danach von einer relativen Insuffizienz der Wasserverdunstung im Fieber wohl gesprochen werden. Die Wasserverdunstung im Fieber haben *Schwenkenbecher* und *Tuteur* analog den

*Löning*schen Versuchen nach Nahrungsaufnahme untersucht, unter Umständen also, wo zu der fieberhaften sich noch die Wärmebildung aus der Nahrung addierte. Sie fanden, daß der Fiebernde die aus der Nahrung gebildete Wärme etwa in gleicher Weise durch Erhöhung der Wasserverdunstung wegregulieren konnte wie der Gesunde.

Fassen wir das Gesagte zusammen, so ergibt sich, daß sich bei den meisten spontanen und experimentellen Fiebern, darunter auch den aseptischen, eine verhältnismäßig geringe Erhöhung der Wärmeproduktion findet, die nicht vollkommen durch Regulation beseitigt wird.

Auch bei der Wärmestichhyperthermie findet sich diese Erhöhung der Wärmeproduktion und die parallel gehende relative Verminderung der Wärmeabgabe. Zum Unterschied gegenüber dem eigentlichen Fieber erweist sich hierbei aber die Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung nicht relativ insuffizient, sondern sie ist ebenso stark wie bei anderweitigen Erhöhungen der Produktion gesteigert.

Die bisher angeführten calorimetrischen Bestimmungen geben wohl über die quantitativen Verhältnisse der Wärmeproduktion und Abgabe Auskunft, nicht aber über die Art der einzelnen der Zersetzung anheimfallenden Stoffe.

Um darüber Auskunft zu erhalten, müssen wir den Stoffwechsel im Fieber in seine einzelnen Komponenten zerlegen. Bekanntlich ist der Eiweißzerfall leicht exakt zu bestimmen, den Anteil, der auf Fette und Kohlehydrate entfällt, berechnet man gewöhnlich nach Abzug der Werte für den Eiweißzerfall aus dem respiratorischen Quotienten und kann das bei der großen Differenz desselben für Kohlehydrat und Fettverbrennung ziemlich genau tun.

Es haben nun zahlreiche ältere und neuere Untersuchungen ergeben, daß der Eiweißzerfall im Fieber erheblich gesteigert ist. Das trifft auch für die aseptischen Fieber zu und bei der Wärmestichhyperthermie ist ebenfalls ein vermehrter Eiweißzerfall nachzuweisen. Der Eiweißzerfall bei der letzteren ist, wie *Schultze* dargelegt hat, aber nur ein unbedeutender, so daß angenommen werden muß, daß die Steigerung der Wärmeproduktion bei der Wärmestichhyperthermie doch wohl in erster Linie durch Verbrennung stickstoffreien Materials erzeugt wird.

Um die Steigerung des Eiweißzerfalls im Fieber richtig zu bewerten, muß man zunächst berücksichtigen, das der Fiebernde gewöhnlich unterernährt ist, daß also bis zu einem gewissen Grade die Erhöhung des Eiweißzerfalls der Inanition zur Last fällt. Dies schien um so wahrscheinlicher, als es *May* gelang, durch reichliche Fütterung mit Kohlehydraten diesen Eiweißzerfall erheblich einzuschränken. *Weber* konnte sogar zeigen, daß bei einem fiebernden Hammel durch sehr reichliche Ernährung ein Stickstoffansatz erzielt werden kann. Aber mit Recht hat *Krehl* darauf hingewiesen, daß ein nicht fiebernder Hammel bei der gleichen Kost einen viel erheblicheren Eiweißansatz zeigt. Es ist also durch die *May*schen und *Weber*schen Versuche nicht erwiesen, daß sich der Eiweißzerfall im Fieber in gleicher Weise wie im fieberfreien Zustand durch Zufuhr stickstoffreier Nahrung modifizieren läßt. Das spricht zweifellos gegen die ausschließliche Bedeutung des Inanitionszustandes für die fieberhafte Steigerung des Eiweißzerfalls.

Das zweite Moment, das bei der Bewertung dieser Steigerung berücksichtigt werden muß, ist der Umstand, daß eine einfache Überwär-

mung gleichfalls den Eiweißzerfall steigert. Nach langem Streit der Meinungen ist dies von *F. Voit* für das Tier definitiv erwiesen. Für den Menschen hatte *Formanek* bereits gefunden, daß wiederholte heiße Bäder den Eiweißzerfall steigern, dann haben in neuerer Zeit *Linser* und *Schmidt* an Ichthyosiskranken, die sich wegen ihres mangelhaften Schwitzens leicht überwärmen lassen, konstatiert, daß bei einer Steigerung der Temperatur bis 39° der Eiweißzerfall nicht steigt, wohl aber bei höheren Temperaturen. *Linser* und *Schmidt* zogen aus ihren Beobachtungen den Schluß, daß eine bei Temperaturen bis zu 39° beobachtete Steigerung des Eiweißzerfalls im Fieber rein der Infektion als solcher zur Last falle und daß erst bei Temperaturen über 40° der Einfluß der Überwärmung auf den Eiweißzerfall sich geltend mache. Diese immerhin sehr auffällige Angabe hat eine Nachprüfung bisher nicht erfahren.

Der durch Überwärmung bedingte Eiweißzerfall läßt sich aber durch Zufuhr von stickstofffreier Kost sehr viel leichter völlig ausgleichen als der fieberhafte *(Löning)*. Ferner ist die Steigerung des Eiweißzerfalls beim Fieber bereits nachzuweisen, ehe die Temperatursteigerung eintritt und hält an, wenn die Temperatursteigerung durch Chinin verhindert wird. Als günstiges Untersuchungsobjekt dienten für diese Feststellung Malariakranke und ein septischer Hund *Naunyns*. Endlich fanden *Krehl* und ich, daß die Steigerung des Eiweißzerfalls auch nachweisbar war, wenn unsere Tiere auf Injektion eines gewöhnlich fiebererregenden aseptischen Mittels (Albumosen) keine Temperatursteigerungen bekommen hatten.

Aronsohn hat gegen die beiden letzten Punkte Einwendungen erhoben, um seine Lehre, daß der gesteigerte Eiweißzerfall nur der fieberhaften Temperatursteigerung eigentümlich sei und nur bei dieser beobachtet würde, zu stützen. Es mag hier nur bemerkt werden, daß, wenn *Aronsohn* die nicht zu leugnende Erhöhung des Eiweißzerfalls bei unter Chininwirkung nicht fiebernden Malariakranken auf das Fortleben und den Stoffwechsel der Plasmodien zurückführt, er doch zugibt, daß die Temperatursteigerung nicht das wesentliche ist. Auf seine Einwürfe gegen *Krehls* und meine Arbeit kann ich entgegnen, daß unsere anfänglichen Temperaturangaben sich natürlich auf die Zeit vor den Injektionen beziehen, einige Male ist das ausdrücklich gesagt, sonst steht das Wort Anfangstemperatur. Ich kann höchstens bedauern, denn ich habe die fragliche Arbeit geschrieben, daß diese Angaben zu dem Mißverständnis *Aronsohns* geführt haben. Ob man die geringen Temperaturschwankungen, die unsere Tiere zeigten, als normale oder subfebrile bezeichnen will, ist ein Streit um Worte. Nach meinen sehr ausgiebigen Erfahrungen kommen Temperaturen von 38·5° beim normalen Meerschweinchen ganz gewöhnlich vor.

Man wird auf Grund der angeführten Tatsachen kaum der Meinung sein, daß die einfache Überwärmung den fieberhaften Eiweißzerfall vollständig erklären könnte. Er scheint vielmehr von der Temperatur in weiten Grenzen unabhängig zu sein. *Löning* beobachtete zum Beispiel, daß die Stickstoffzubußen bei schwerer Infektion mit niedrigeren Temperaturen weit höher waren als bei höherem Fieber. Vor allem scheint mir eine neuere Untersuchung desselben Autors Klarheit in dieser Frage gebracht zu haben. *Löning* konnte nämlich zeigen, daß die Steigerung des Eiweißzerfalls bei den verschiedenen Infektionskrankheiten nicht den gleichen, sondern einen für die spezielle Krankheit charakteristischen Verlauf zeigt. Beim Typhus besteht zur Zeit der Continua eine bedeutende Steigerung, die aber bereits in der Periode der steilen Kurven zu einer minimalen wird; beim Erysipel fällt die Stickstoffkurve prompt mit der Temperaturkurve, bei

Scharlach, Masern und auch bei der Polyarthritis überdauert die Steigerung längere Zeit die Entfieberung, bei Anginen endlich bei Diphtherie und Influenza wurde trotz mehrtägigen Fiebers keine Stickstoffzubuße gefunden. Diese letztere Angabe erscheint auffällig, weil bisher nur *Pipping* bei Scharlachkindern eine Steigerung des Eiweißzerfalls vermißt hatte und man immer geneigt war, diesen Befund darauf zurückzuführen, daß das Kind sich in der Wachstumsperiode, also in einer Zeit des Stickstoffansatzes befand.

Überblickt man sämtliche Untersuchungen über den im Fieber gesteigerten Eiweißzerfall, so erscheint es sicher, daß die Erhöhung desselben den meisten Infektionen gemeinsam ist, daß sie aber mit der fieberhaften Temperaturerhöhung nicht in direkte Beziehungen zu setzen ist. Sie geht übrigens nach den gleichlautenden Feststellungen von *Kraus* und *Löning* über die durch die Temperatursteigerung und den Inanitionszustand bedingte nur um wenige Gramme Stickstoff hinaus. Erwähnt mag endlich noch werden, daß bei manchen Infektionen die Resorption abgesetzter entzündlicher Exsudate die Stickstoffausfuhr steigern kann. Eine derartige Steigerung hat natürlich mit dem fieberhaften Prozeß nichts zu tun.

Über die Bedeutung dieses vermehrten Eiweißzerfalls sind verschiedene Meinungen geäußert. Die ältere, die wohl die meisten Autoren noch vertreten, ist, daß man sie bedingt durch einen toxischen Eiweißzerfall aufzufassen habe. Man nimmt also dann an, daß durch die Fieberursache eine gewisse Menge Körpereiweiß vergiftet wäre und nun dem Zerfall anheim fiele. Für diese Auffassung schien mir immer der Umstand zu sprechen, daß Injektion von ätzenden Stoffen, Jodtinktur oder Argentum nitricum nicht nur Temperatursteigerungen, sondern auch die Erhöhung des Eiweißzerfalls zur Folge haben. Auch *Krehl* hält es für wahrscheinlich, daß die Fieberursache Zelleiweiß an verschiedenen Stellen zum Absterben bringe, und ebenso hält *Kraus* die Lehre vom toxischen Eiweißzerfall bei der Infektion noch nicht für erschüttert, obwohl er auf Grund der unter seiner Leitung ausgeführten Arbeit von *Friedemann* und *Isaak* auch eine andere Möglichkeit der Erklärung zugibt. *Friedemann* und *Isaak* verfolgten, um ein einfaches Paradigma für Immunitätsvorgänge zu haben, die Stickstoffausscheidung bei parenteraler Einführung von artfremdem Serum. Sie konstatierten, daß Pflanzenfresser dasselbe nicht zersetzen konnten, wohl gelang dies aber, wenn die Tiere durch wiederholte Injektionen des artfremden Serums dafür sensibilisiert waren. Allein es ging dann nicht nur das eingeführte Serum in Zerfall, sondern erheblich viel Eiweiß mehr — die Kosten der Immunisation. *Kraus* drückt sich folgendermaßen aus: Es würde bei den immunisierten Tieren Körpereiweiß in einer den Bindungsreiz weit überschreitenden Masse in den Zerfall mithinein gerissen. Das würde allerdings eine Erklärung für den gesteigerten Eiweißzerfall sein, die die Annahme des primär vergifteten Eiweißes überflüssig machte. Nur sind leider die Angaben *Friedemanns* und *Isaaks* von anderen Seiten nicht vollkommen bestätigt worden *(Lommel, Hamburger)*, wenigstens nicht, was den Unterschied zwischen Pflanzen- und Fleischfressern angeht; aber auch *Lommel* sah, daß seine Tiere nach wiederholten Einspritzungen artfremden Serums unter Vergiftungserscheinungen zugrunde gingen.

Es führt die weitere Verfolgung dieser Frage zu weit ins Gebiet der Immunität und Allergie hinein und deswegen mag sie hier nur angedeutet werden und es sei im übrigen auf die ausgedehnte Literatur der Serumkrankheit verwiesen.

Eigenartig hat sich *Aronsohn*, der sich in mehreren Arbeiten gegen die Auffassung des Eiweißzerfalls als eines toxischen gewendet hat, den Mechanismus des gesteigerten Eiweißzerfalls vorgestellt.

Er hält dafür, daß ein erhöhter Eiweißzerfall für das Fieber als solches charakteristisch sei und sonst nicht beobachtet würde. (Auf seine Kritik des toxogenen Eiweißzerfalls bei Carcinom usw. soll hier nicht eingegangen werden.) *Aronsohn* stellt sich vor, daß der erhöhte Eiweißzerfall durch fermentative Vorgänge in den Muskeln zustande käme, die durch nervöse Einflüsse vom Zentralorgan her ausgelöst wurden.

Er glaubt also, daß unter nervösem Einfluß die Muskeln gewissermaßen umgestellt würden und nun nicht Bewegung, sondern Wärme lieferten. *Aronsohn* und *Blumenthal* haben versucht, diese Auffassung dadurch zu stützen, daß es ihnen gelang, während des Fiebers eine Vermehrung des autolytischen Fermentes in den Muskeln nachzuweisen. Sie fanden, daß die proteolytische Fermentwirkung der Muskeln während des Fiebers auf das Dreifache erhöht, während die der Leber um etwa ein Drittel verringert war. Beim Hungertier sahen sie dagegen höhere Werte für die Lebersubstanz und setzen diesen Befund merkwürdigerweise in Beziehung zu der Tatsache, daß im Hunger zuerst die Kohlehydrate und die Fette verbrannt würden. Bei einem Hungertier mit geringer Temperaturerhöhung nach Wärmestich fanden sie die Werte sowohl für die Muskeln als für die Leber erhöht. Man wird diesen Befund immerhin notieren müssen, obwohl mir keineswegs sicher zu stehen scheint, daß die autolytischen Fermente während des Lebens irgend eine Rolle spielen und lebendige Substanz angreifen. Wenn man dagegen der von *Aronsohn* bekämpften Meinung huldigt, daß im Fieber Eiweiß vergiftet würde und abstürbe, so würden die Befunde der genannten Autoren dafür sprechen, daß dieses abgestorbene Eiweiß durch die vermehrte Fermentmenge sehr rasch zersetzt werden könnte. Die Vorstellung, daß der Organismus auf die Gegenwart artfremden Eiweißes — und dazu darf man auch wohl abgestorbenes, denaturiertes rechnen — mit gesteigerter Fermentbildung reagiert, ist uns nach den Resultaten neuerer Forschung keineswegs fremd. Konnte doch *Heilner* vor kurzem zeigen, daß z. B. Alkoholzufuhr die Zersetzung eines parenteral zugeführten artfremden Eiweißes erheblich beschleunigt, sei es durch Anregung der spezifischen Fermentbildung oder durch Aktivierung eines bereits vorhandenen Fermentes. Es ist meines Erachtens dagegen die *Aronsohn*sche Annahme, daß die Muskeln im Fieber eine ganz andere Funktion ausübten, wie sonst, reichlich schwierig. Auch *Krehl* macht darauf aufmerksam, als er über die Hypothese eines gesteigerten chemischen Tonus der Muskulatur im Fieber spricht, daß dieser doch so lange als möglich sonst auf Kosten stickstofffreier Substanzen stattfindet. *Krehl*, der durchaus der Ansicht vom toxischen Eiweißzerfall huldigt, sagt wörtlich: „Um diese Differenz kommt man nur herum, wenn man annimmt: im Fieber wird reichlich Eiweiß zersetzt. Von diesem leben, weil es leicht zur Verfügung steht, ausnahmsweise die abnorm

stark innervierten Muskeln. Daß sie das tun können, ist ja erwiesen." Soweit die über den fieberhaften Eiweißzerfall geäußerten Meinungen. Es ist vielleicht richtiger, zu denselben erst dann definitiv Stellung zu nehmen, wenn wir den Stoffwechsel im Fieber vollständig dargestellt haben.

Zunächst ist die Frage zu beantworten, ob dieser gesteigerte Eiweißzerfall als quantitativ ausreichend zur Erklärung der vermehrten Wärmeproduktion angesehen werden kann. Das trifft zwar öfter zu und namentlich *Senator* hat diese Anschauung vertreten und sogar der Vorstellung Ausdruck verliehen, daß im Fieber zwar regelmäßig mehr Eiweiß, aber verhältnismäßig weniger Fett zersetzt würde, so daß der Körper eiweißärmer, aber fettreicher würde. Man hat selbst das Vorkommen der fettigen Degenerationen bei fieberhaften Zuständen dazu in Beziehung bringen wollen. Diese Meinung kann heute kaum für alle Fälle noch aufrecht erhalten werden, denn eine einwandfreie Untersuchung von *Stähelin* hat ergeben, daß beim Surrafieber des Hundes, einem Fieber, das rasch zur Kachexie führt, Fett in erheblichem Maße verbrannt wird, und außerdem haben *Hirsch* und *Rolly* gezeigt, daß im Fieber Glykogen sehr rasch verbrennt und Fiebernde auch Glykogen nicht in irgend wie erheblichem Maße aufzuspeichern imstande sind. Diese Befunde über den Kohlehydratstoffwechsel im Fieber sind in letzter Zeit von verschiedenen Seiten ergänzt und, wie mir scheint, bestätigt und erweitert worden. Zunächst sei der sehr interessanten Feststellung von *Voit* und *Hohlweg* gedacht, daß schon die einfache Überwärmung dem Körper die Fähigkeit verleiht, subcutan einverleibte, sonst nicht zerlegbare Zuckerarten zu verbrennen. Dann fanden *Lüthje, Embden* und *Liefmann,* daß nicht nur beim diabetischen, sondern auch beim normalen Hund der Blutzuckergehalt umgekehrt proportional der Höhe der Außentemperatur ist. *Lüthje* hat dieses Verhalten bekanntlich im wärmeökonomischen Sinne gedeutet, daß in der Kälte eben mehr Brennmaterial an die Peripherie abgegeben würde. Ein Schüler *Lüthjes, Hollinger,* stellte nun kürzlich fest, daß im Fieber der Blutzuckergehalt gleichfalls erhöht sei. Er schreibt wörtlich: Während im gesunden Organismus die vermehrte Wärmeproduktion und augenscheinlich auch der damit verbundene gesteigerte Blutzuckergehalt mit dazu dient, den Körper bei niedriger Außentemperatur auf seiner Eigenwärme zu erhalten, bewirkt im Fieber die von abnormer Blutzuckerhöhe begleitete, krankhaft vermehrte Wärmeproduktion eine pathologische Steigerung der Körpertemperatur." Doch will *Hollinger* die Frage, ob es sich bei den beiden Fiebersymptomen — der Temperatursteigerung und dem krankhaft vermehrten Blutzuckergehalt — um einander koordinierte oder um innerlich irgendwie voneinander abhängige Erscheinungen handelt, zunächst noch unerörtert lassen. Zu diesen Untersuchungen paßt nun trefflich die von *Löning* auf respirationsanalytischem Wege festgestellte Tatsache, daß der Fiebernden zugeführte Traubenzucker abnorm rasch verbrennt. *Löning* vergleicht den fieberhaften mit dem Hungerzustand und faßt seine Ansicht in folgendem zusammen: „Im Hungerzustande werden die Reservebestände an Glykogen langsam aufgebraucht und der Hungernde kommt erst dann in eine Periode des gleichmäßigen minimalsten Eiweißzerfalles. Der Kranke mit infektiösem Eiweißzerfall sucht mit diesem Minimalmaß ebenfalls auszukommen, dies gelingt ihm aber am besten und schneller wie dem Hungernden durch das Fieber, da bei hoher Temperatur

der Eiweißstoffwechsel fast unabhängig von der Kohlenhydratverbrennung ist. Der Fiebernde spart also die Arbeitsleistung, die sonst die Glykogenablagerung und die Rückverwandlung des Glykogens beansprucht und er richtet sich frühzeitig mit seinem Körperbestande auf den Hungerstoffwechsel ein."

Endlich ist zum Beweis für die gesteigerte Kohlehydratverbrennung im Fieber vielfach darauf hingewiesen worden, daß Diabetische im Fieber den Zucker verlieren. Dies letztere Verhalten ist aber nach den Untersuchungen *Mohrs* keineswegs eine ausnahmslose Regel.

Selbstverständlich geben die zitierten Untersuchungen nicht darüber Auskunft, wie weit der Zucker den Glykogenbeständen und der zugeführten Nahrung entstammt und wie weit er etwa der Abspaltung des stickstoffreien Restes des Eiweißmoleküls seine Entstehung zu verdanken hat.

Wenn wir nunmehr die Beteiligung der einzelnen Komponenten an der gesteigerten Wärmeproduktion im Fieber überblicken, so darf man sagen, daß ein vermehrter Eiweißzerfall sich gewöhnlich nachweisen läßt. Derselbe scheint aber mehr der Infektion als solcher als der Temperatursteigerung zuzukommen, jedenfalls geht er über einen durch die Temperatursteigerung sekundär bedingten hinaus. Auch die anderen Nahrungsstoffe, Fett und Kohlehydrate, verbrennen im Fieber wahrscheinlich meist in erhöhtem Maße und auffallend rasch. Weshalb aber der Fiebernde wärmer bleibt und die mehrgebildete Wärme nicht durch Regulation wegschafft, darüber geben diese Feststellungen keine Auskunft. *Kraus* hat allerdings darauf aufmerksam gemacht, daß dem Eiweißzerfall nach den *Rubner*schen Anschauungen eine spezielle thermische Bedeutung zukommt und daß man dem Fiebernden mit einem Menschen nach abundanter Eiweißmahlzeit vergleichen könnte, aber auch eine energetische Betrachtung gibt auf unsere Frage keine Auskunft, denn die Wärmeproduktionsvermehrung durch eine Eiweißmahlzeit kann ja reguliert werden.

Es lag nahe, daran zu denken, daß die Zersetzungen im Fieber vielleicht deswegen die Wärmeregulation nicht genügend anregten, weil sie über andere Bahnen ginge und vielleicht Zwischenstufen, die für die Anregung der Regulation nötig sind, nicht oder nicht ausreichend gebildet würden. Man hat deswegen mit Sorgfalt auf derartige Veränderungen gefahndet.

Die stickstoffhaltigen Endprodukte des Stoffwechsels zeigen eine geringe Differenz gegenüber der Norm darin, daß der Ammoniakgehalt des Urins höher ist. Diese Vermehrung der Ammoniakausscheidung findet sich auch bei einer anderen Steigerung der Wärmeproduktion, nämlich nach kalten Bädern, wie *Schilling* festgestellt hat. Man ist nach den gültigen Anschauungen geneigt, sie durch stärkere Säurebildung zu erklären. Tatsächlich findet sich im Fieber auch eine etwas reichlichere Ausscheidung von Azetonkörpern. Dieselbe ist aber lange nicht so erheblich wie beim Diabetes und es erscheint auch berechtigt, einen Teil derselben auf die gleichzeitige Inanition zu schieben, die bekanntlich auch beim Gesunden zu Azetonurie führt. Immerhin nehmen doch die meisten Autoren an, daß diese Azetonbildung im Fieber wenigstens teilweise in Beziehung zu dem infektiösen Fettzerfall stehe (*Kraus,* dort auch die Literatur darüber). Häufig fand man im Blut des Fiebernden die Kohlensäure verringert und

zwar sowohl im arteriellen als im venösen. Man wird natürlich geneigt sein, diesen Befund in Beziehung zur Acidosis zu setzen, aber *Kraus* macht darauf aufmerksam, daß die Herabsetzung der Blutkohlensäure doch fast ebenso stark im Fieber wäre als beim Diabetes und durch die geringe Acidose vielleicht nicht vollständig erklärt werden könnte. Man könne sie ebenso gut als Wirkung der gesteigerten Atmungsfrequenz ansehen oder der Überhitzung als solcher zuschreiben. Bei Apnoe haben *Kraus* und andere in der Tat eine solche Verminderung gefunden, dagegen hat bei einfacher Überhitzung und auch beim Wärmestich *Wittkowski* dieselbe nicht konstatieren können, im Gegensatz zu den von *Kraus* angezogenen Autoren *Mathieu* und *Urbain* usw.

Im engsten Zusammenhang mit dem Kohlensäuregehalt des Blutes steht die Frage nach der Reaktion desselben. Es ist bekanntlich außerordentlich schwer, darüber sicheres zu sagen. Hier sei deswegen nur erwähnt, daß *Fränkel* im Laboratorium von *Kraus* die Alkalinität des Fieberblutes nach Abzug der Werte für die Kohlensäure nicht verringert fand, während beim Diabetes und bei der Vergiftung mit Mineralsäuren eine wirkliche, der Kohlensäureverminderung entsprechende Alkaleszenzverringerung sich feststellen ließ.

In einer Reihe von Erkrankungen findet sich bekanntlich die *Ehrlich*sche Diazoreaktion, man weiß leider nicht, welchen Stoffen sie ihre Entstehung verdankt, und dann ist sie doch augenscheinlich mehr für gewisse Infektionen als für das Fieber als solches charakteristisch.

Die Bestimmungen der Harnsäure und des Kreatinins im Fieber haben bisher irgendwie verwertbare Schlüsse nicht ergeben.

Krehl und *Matthes* haben eine Zeitlang daran gedacht, daß die hydrolytischen Spaltungsprodukte des Eiweiß im Fieber vielleicht eine besondere Rolle spielen könnten, und zwar war der Gedankengang dabei etwa folgender: Ich hatte konstatieren können, daß Albumosen fiebererregend wirken. Bei meinem späteren Zusammenarbeiten mit *Krehl* und unsern Schülern *Martin Haack* und *Schulthess* fanden wir, daß Albumosen im Urin mit ziemlicher Regelmäßigkeit bei infektiösen Fiebern und auch bei den durch chemische Acria erzeugten experimentellen Temperatursteigerungen auftraten, während wir sie bei einfachen Überwärmungen und bei der Wärmestichhyperthermie vermißten. Es lag nahe, namentlich da wir nach den Untersuchungen *Neumeisters* annehmen durften, daß Albumosen quantitativ im Urin ausgeschieden werden, sich die Vorstellung zu bilden: „Das durch die Fieberursache vergiftete Eiweiß wird hydrolytisch gespalten und seine Spaltungsprodukte wirken anders als die normal entstehenden Zersetzungsstufen auf die wärmeregulatorischen Apparate und sind für das Eintreten der Temperatursteigerung von Wichtigkeit.“

Diese Auffassung, die wir übrigens stets nur in sehr hypothetischer Form ausgesprochen haben, läßt sich heute wohl kaum noch aufrecht erhalten, da sie sicher die Verhältnisse zu einfach darstellt.

Es ist dagegen der Einwand erhoben, daß wahrscheinlich auch sonst die Eiweißspaltung auf dem Wege der Hydrolyse verliefe. Ein Beweis dafür ist meiner Ansicht nach aber nicht erbracht, denn man darf dafür keineswegs die autolytischen Vorgänge am toten Eiweiß heranziehen. Im Gegenteil, wenn totes Eiweiß bei der Autolyse hydrolytisch zersetzt wird, so spricht das höchstens in dem Sinne, daß vergiftetes im lebenden Organismus in gleicher Weise gespalten werden kann, es darf aber nicht der Schluß

gezogen werden, daß lebendes Eiweiß dieselben Zersetzungen durchlaufen müßte. Ferner wurden entgegen den *Neumeister*schen Befunden angeblich von verschiedenen Autoren Albumosen im normalen Blut gefunden. Bei der Schwierigkeit, Eiweiß vollkommen von Albumosen zu trennen, wollen diese Befunde, namentlich wenn sie nach den schon 1894 von mir ausführlich kritisierten Methoden von *Hofmeister* und *Devoto* gewonnen sind, nicht viel besagen. Eine einwandfreie Untersuchung von *Abderhalden* und *Oppenheimer* ließ Albumosen im Blute gegenüber den Befunden von *Embden, Knoop, Langstein* u. a. vermissen. Die letzten Untersucher, *Morawitz* und *Dietschy*, fanden, daß nach der von ihnen geübten Methode der Enteiweißung zurückbleibende, Biuretreaktion gebende Substanzen Abkömmlinge des Hämoglobins sind und keine Albumosen. Mit der zuverlässigen *Neumeister*schen Methode kann man jedenfalls Albumosen im normalen Blut niemals finden. Erheblicher als die bisher genannten Einwände gegen unsere Vorstellung ist der Umstand, daß *Morawitz* und *Dietschy* mit einer von *Hofmeister* neu ausgearbeiteten Methode Albumosen nicht in gleicher Häufigkeit, wie wir früher im Fieberurin nachweisen konnten und daß sie zeigten, daß ein von *Mörner* beschriebener Eiweißkörper bei der von uns angewandten Methode zu Täuschungen Veranlassung geben kann.

Die Richtigkeit dieses Einwandes ist anzuerkennen. Aber auch *Morawitz* und *Dietschy* fanden nach ihrer Methode Albumosen nur bei Fiebernden (allerdings nur in 37% der untersuchten Fälle) und vermißten sie sonst. Jedenfalls wird man aber ihrem Schlußurteil zustimmen müssen, daß die Lehre von der fieberhaften Albumosurie nicht hinreichend begründet ist.

Oben war erörtert worden, daß der Fiebernde zugeführte Nahrung abnorm rasch verbrennt und daß er die Nüchternwerte des respiratorischen Quotienten früher als der Gesunde unter gleichen Verhältnissen wieder erreicht. Nun gestattet die Betrachtung des respiratorischen Quotienten bekanntlich nicht nur eine Berechnung über die Art der verbrannten Nahrungsstoffe, sondern sie läßt auch Schlüsse zu, ob die Oxydationen vollständig waren, und ergänzt die Untersuchungen auf intermediäre Stoffwechselprodukte im Urin insofern, als sie auch solche erkennen läßt, die nicht ausgeschieden, sondern im Körper zurückbehalten werden.

Kraus hat stets auf das energischeste bestritten, daß der fieberhafte Prozeß beziehungsweise die allgemeine Reaktion auf den Infekt den Quotienten an sich beeinflusse. Der Quotient sei auch im Fieber wie beim Gesunden ausschließlich abhängig vom jeweiligen Ernährungszustand und dem jeweilig der Zersetzung anheimfallenden Material. Die von *Kraus* im Fieber beobachteten Werte sind ziemlich hoch, höher beinahe als der Nüchternwert des Gesunden (0·85). *Regnard* hatte dagegen bereits vor geraumer Zeit behauptet, daß der respiratorische Quotient im Fieber kleiner würde und daraufhin gerade die Lehre aufgestellt, daß die Oxydationen nicht vollständige seien und es zu einer Anhäufung intermediärer Stoffwechselprodukte im fiebernden Organismus käme, welche die von den französischen Autoren beobachteten niedrigen Werte des Quotienten von 0·6 und darunter erklären möchte. Solche niedrige Werte sind lange Zeit als durch Versuchsfehler bedingt angesehen worden. Es läßt sich aber nicht leugnen, daß auch von zuverlässiger Seite in Deutschland sich die Beobachtungen mehren, daß im Fieber der Quotient niedrig wird. Die älteren Untersuchungen von *Löwi, Finkler, May, Riethus* will ich hier übergehen, weil *Kraus* schon dazu Stellung genommen hat. Ich möchte nur erwähnen, daß *Riethus* betont, daß die Erniedrigung des Quotienten nicht mit der Temperatur parallel geht, daß man nicht etwa die Entfieberung als Grenzmarke ansetzen dürfe, sondern daß das Verhalten des Quotienten der Infektion als solcher zur Last fiele. Auch *Löwi* fand einen sehr niedrigen

Quotienten (0·46) bei einem Hunde mit experimenteller Pneumonie zu einer Zeit, als das Tier nicht fieberte. Er konstatierte ferner, daß dieser niedrige Wert dadurch zustande kam, daß die Kohlensäureausscheidung im Verhältnis gering blieb, während der Sauerstoffverbrauch wuchs. Von den neuesten Untersuchern hat *Löning* beim fiebernden Typhuskranken Werte bis zu 0·6 gefunden, und zwar kamen diese gleichfalls dadurch zustande, daß der Sauerstoffverbrauch stärker anwuchs als die Kohlensäureausscheidung. Er meint, wie beiläufig bemerkt werden mag, daß bei den *Kraus*schen Kranken eine Überventilation vorhanden gewesen sei. In einer ausführlichen Untersuchung haben dann *Rolly* und *Hörnig* gleichfalls konstant bei Typhuskranken niedrige Werte, und zwar bis zu 0·36 hinab gefunden. Sie betonen ausdrücklich, daß für diesen ganz auffallend niedrigen Wert Versuchsfehler ausgeschlossen seien.

Die Erklärung für das Auftreten dieser niedrigen Werte ist auf verschiedenem Wege versucht worden. Man hat gemeint, daß der fehlende Kohlenstoff auf anderen Wegen den Körper verließe und daß zum Beispiel das Verhältnis zwischen Kohlenstoff und Stickstoff im Urin ein anderes würde. Namentlich hatte *Löwi* schon eine Vermehrung der Kohlenstoffausscheidung im Urin beobachtet. Ich habe aber schon früher darauf hingewiesen, daß man aus *Löwis* Arbeit nicht ersehen kann, ob das Plus von Kohlenstoff im Urin das Minus in der Atmungsluft decke. *Mohr* und *Stähelin* fanden denn auch bei ihren Untersuchungen keine von der Norm abweichenden Schwankungen der Kohlenstoffausscheidung durch den Urin im Fieber. *Rolly* und *Hörnig* sahen dagegen, daß zwar in gewissen Fällen eine Steigerung der Ausscheidung des Kohlenstoffes im Urin sich nachweisen läßt, daß sie aber in anderen fehlt. Sie halten es für gänzlich ausgeschlossen, daß der in der Exspirationsluft verschwundene Sauerstoff als kohlenstoffhaltige Verbindung im Urin zum Vorschein käme. Auch eine etwa vermehrte Kohlensäureausscheidung durch die Haut konnten sie ausschließen, auf deren Möglichkeit *Riethus* hingewiesen hatte. Die von *Jaquet* vertretene Meinung, daß das Sinken des Quotienten auf einer ungenügenden Ventilation durch die Lunge beruhe, ist von *Löning* mit dem Hinweis auf die hohen Zahlen für den Sauerstoffverbrauch mit Recht zurückgewiesen worden.

Rolly und *Hörnig* kommen also zu dem Schlusse, daß unbedingt im Fieber bei Typhus ein sauerstoffreicher Körper im Organismus aufgespeichert werden müßte, und sie konnten zeigen, daß dieser in der Periode der späteren Rekonvaleszenz als Kohlensäure in der Exspirationsluft den Organismus wieder verläßt. Diese Feststellung würde also, falls sie zutreffend ist, eine qualitative Veränderung des Stoffwechsels im Sinne *Regnards* beweisen.

Es ist selbstverständlich, daß man zur Erklärung dieses Verhaltens in erster Linie an die Vorgänge der Antikörperbildung gedacht hat. *Riethus* beziehungsweise *Krehl* haben diesem Gedanken auch bereits Ausdruck verliehen, aber wir wissen doch noch recht herzlich wenig sicheres in dieser Richtung. Namentlich wissen wir natürlich gar nichts darüber, ob der zurückbleibende Körper etwa auf die Wärmeregulation in irgend einer Weise wirkt.

Ich will übrigens nicht unterlassen, gegenüber den Befunden der Erniedrigung des respiratorischen Quotienten im Fieber auf die Werte desselben bei einfacher Über-

hitzung hinzuweisen: *Winternitz* fand in seiner ersten Versuchsreihe den Quotienten kaum verändert, eher etwas erhöht. In der zweiten Versuchsreihe fand er ebenso wie *Salomon* ein geringes Sinken desselben. *Linser* und *Schmidt* dagegen fanden eine ganz auffällige Erniedrigung bis auf 0·429, einen Befund, den *Stähelin* bereits nur als durch Versuchsfehler erklärbar bezeichnet hat. Mir scheinen gleichfalls diese wechselnden Befunde den Gedanken nahe zu legen, daß diese Schwankungen des Quotienten doch wohl von anderen Ursachen abhängig sind als von der Überwärmung.

Krehl hat die Frage aufgeworfen, ob für die Frage, warum die Wärmeproduktion im Fieber nicht durch die Regulation beseitigt werden kann, vielleicht der Ort ihrer Entstehung von Wichtigkeit sein möchte. Nach *Rubner* ist der Hauptsitz der wärmebildenden Prozesse bekanntlich die Muskulatur und die Rolle der großen Körperdrüsen in dieser Richtung eine untergeordnete. Man hat, um über das Verhalten im Fieber etwas zu erfahren, die Blutwärme und die Wärme der einzelnen Organe untersucht. Dafür daß auch im Fieber die Muskulatur ihre wärmebildende Funktion beibehält, sprechen ältere Untersuchungen, die feststellten, daß das Schenkelvenenblut bei Eiterinfektionen wärmer wie das Herzblut ist. Genauer sind die Verhältnisse von *Krehl* und *Kratsch* und namentlich von *Hirsch* und *Rolly* untersucht. Beide fanden die Leber am wärmsten, im übrigen war die Temperaturtopographie nicht wesentlich gegen die Norm geändert. Die Reihenfolge: Leber, Blut, Muskel, Unterhaut, ist die gleiche wie beim Gesunden. *Hirsch* und *Rolly* sind aber doch geneigt, der Wärmeproduktion in den großen Drüsen eine erheblichere Bedeutung beizumessen, als man das nach den *Rubner*schen Anschauungen tun würde. Sie haben speziell diese Meinung noch dadurch zu stützen versucht, daß der Wärmestich auch am curarisierten Tiere, bei dem die Muskeltätigkeit ausgeschaltet ist, eine Temperatursteigerung zuwege bringt. Im weiteren Verfolg ihrer Untersuchungen fanden sie dann, daß bei einem Hungertier und namentlich bei einem glykogenfrei gemachten Tier (durch Hunger und Strychninkrämpfe) der Wärmestich nicht mehr Erfolg hatte, während Infektionsfieber noch prompt auftrat. Schon früher hatten *Krehl* und *Matthes* insofern ähnliches gesehen, als auch bei ihren Versuchen mit Albumosen hungernde Tiere nur schwer oder gar nicht zum Fiebern zu bringen waren, aber schon die Zulage stickstofffreier Nahrung ihnen diese Fähigkeit wieder verschaffte. *Hirsch* und *Rolly* haben auf Grund ihrer Versuche nun die Ansicht entwickelt, daß es sich beim Wärmestich um etwas prinzipiell Verschiedenes vom Infektionsfieber handle.

Beim Wärmestich wäre das Glykogen die Quelle der erhöhten Körperwärme und der gesteigerte Eiweißzerfall etwas sekundäres, durch die erhöhte Temperatur bedingtes; beim echten Fieber dagegen handle es sich zwar gleichfalls um diesen Prozeß, aber über denselben hinaus noch um toxischen Eiweißzerfall im Sinne der hydrolytischen Spaltung.

Gegen diese Untersuchungen sind eine Reihe von Einwänden von *Aronsohn* erhoben und die tatsächlichen Feststellungen *Hirschs* und *Rollys* konnten *Senator* und *Richter* nicht durchwegs bestätigen. Auch *Kraus* erhebt den Einwand, daß die glykogenfrei gemachten Tiere durch dies Verfahren eben zu schwer geschädigt worden seien, als daß man noch zuverlässige Schlüsse aus ihrem Verhalten ziehen könne. So muß denn vorläufig die interessante und geistreiche Hypothese von *Hirsch* und *Rolly* noch als nicht sicher bewiesen betrachtet werden.

Es ist nur noch weniges über den Stoffwechsel der anorganischen Substanzen im Fieber zu sagen. Auf Grund der bekannten Wägungen *Leydens* hatte man eine Wasserretention im Fieber angenommen, denn *Leydens* Erfahrungen hatten ergeben, daß der größte Gewichtsverlust erst nach der Entfieberung zugleich mit einer Harnflut eintritt, während auf der Höhe des Fiebers der Gewichtsverlust oft sehr gering ist oder gar das Gewicht zunimmt. Das kann natürlich vorkommen, wenn durch im Fieber eintretende Nieren- und Herzinsuffizienz sich Ödeme bilden, die später mit der Besserung der Tätigkeit dieser Organe sich zurückbilden. Im übrigen ist diese Frage durch die Untersuchungen von *Schwenkenbecher* und *Inagaki* klar gestellt. Es ergibt sich daraus, daß der Fiebernde im allgemeinen zugeführtes Wasser nicht zurückhält, im Gegenteil, seine Wasserausscheidung ist ja, wie wir schon bei der Besprechung der Wärmeabgabe erörtert haben, meist größer als normal. Die Harnflut bei Rekonvaleszenten erklärt sich dadurch, daß um diese Zeit bei den von *Leyden* untersuchten Typhen die Verluste an Wasser durch Verdunstung außerordentlich geringe sind, weil die Wärmeabgabe sinkt, während auf der Höhe des Fiebers aus dem umgekehrten Grunde der Harn konzentriert ist. In kürzeren, wenn auch schweren Fiebern, zum Beispiel bei Peritonitis und Pneumonie, findet eine Wasserretention überhaupt nicht statt. In längeren, zu starker Konsumption führenden dagegen wird in der Tat der Körper etwas wasserreicher, dies entspricht aber augenscheinlich dem kachektischen Zustande des Körpers. *Schwenkenbecher* und *Inagaki* nehmen an, daß das Wasser dann in den Organzellen in vermehrtem Maße imbibiert sei und nicht in den Blut- und Lymphkreislauf einträte. Ob mit dieser Imbibition das Zurückbleiben irgend welcher Stoffwechselprodukte im ursächlichen Verhältnis steht, läßt sich nicht sagen. Die Kochsalzretention, die in manchen Fiebern auftritt, scheint mit der Wasserretention nicht in Beziehung zu stehen, denn sie findet sich nicht nur bei den langdauernden Infektionskrankheiten, wie Typhus, sondern auch bei Recurrens und bei der Pneumonie. Bei der letzteren hängt die Kochsalzretention wahrscheinlich mit der Absetzung des kochsalzreichen Exsudates zusammen. Bei der Malaria soll dagegen die Kochsalzausscheidung gesteigert sein. Betreffs der verschiedenen Hypothesen über dieses Verhalten der Kochsalzausscheidung möchte ich, um nicht zu weitläufig zu werden, auf die Darstellung von *Kraus* verweisen, namentlich da wir über ihre Gründe eben nur Hypothesen haben.

Nach dieser Darstellung der Stoffwechselvorgänge im Fieber möchte ich zunächst noch einmal auf die Bedeutung des gesteigerten Eiweißzerfalles zurückkommen. Wenn auch unsere Hypothese von der Rolle der Albumosen sich, wie bemerkt, nicht aufrecht erhalten läßt, so scheinen mir doch immerhin einige Tatsachen dafür zu sprechen, daß vergiftetes Eiweiß oder noch weniger präjudizierlich eine Giftwirkung für die Entstehung des Fiebers eine Rolle spielt. Ich möchte auf das Eiterresorptionsfieber hinweisen. Die einfachste klinische Erfahrung lehrt, daß jede Eiterstauung sofort von einem akuten Fieberstoß gefolgt ist und daß das Fieber aufhört, sobald der Eiter nach außen abfließen kann und nicht mehr resorbiert wird. Es scheint mir namentlich der letztere Umstand, daß mit der Eiterentleerung sofort die Temperatur fällt, kaum anders als durch das

Aufhören einer Giftwirkung erklärbar zu sein. Denn die Vorstellung, daß Immunitätsvorgänge, als deren einfachstes Paradigma die oben besprochenen Verhältnisse bei der Assimilation artfremden Eiweißes genommen werden können, mit solcher Plötzlichkeit aufhören sollten, hat doch wohl gewisse Schwierigkeiten. Es kommt hinzu, daß wenigstens für die Bildung der Agglutinine *Schütze* den Nachweis geführt hat, daß dieselbe nicht aufhört, wenn die Temperatur durch Antipyretica herabgesetzt wird. Allerdings beweist dieser Befund nicht viel, denn die Antipyretica wirken in erster Linie durch Verstärkung der Wärmeabgabe. Es könnte also sein, daß dadurch der Fieber erregende Prozeß zwar in seiner Wirkung auf die Temperatur paralysiert, aber sonst in seinem Wesen nicht beeinträchtigt würde.

Um welche Gifte könnte es sich handeln? Es konnten einmal die Zerfallsprodukte des vergifteten Körpereiweißes sein oder direkt vom Mikroorganismus gelieferte Stoffe, die das Fieber hervorrufen.

Das letztere erscheint besonders einleuchtend, wenn man bedenkt, daß bei der Malaria der Fieberstoß an das Ausschwärmen der Sporen geknüpft ist. Aber man darf doch nicht vergessen, daß gleichzeitig damit eine große Menge Blutkörper zerfallen beziehungsweise wenigstens gesprengt werden und die in ihnen enthaltenen Stoffe in die Zirkulation gelangen.

Kraus glaubt, daß man die zweite Fieberattacke des Recurrens mit der Abnahme spezifisch bactericider Stoffe zusammenbringen könnte. Das mag gewiß richtig sein. Aber es könnte recht wohl das Wiederauftreten der Spirillen mit einem neuen Zerfall von Körpereiweiß verknüpft sein. Ähnlich liegen auch die Verhältnisse beim Typhusrezidiv, das auch von einer erneuten Aussaat der Bacillen bedingt ist. Dafür, daß Produkte des Körpereiweißes eine Rolle spielen, scheint mir der Umstand zu sprechen, daß einfache Verdauungsalbumosen erst in großen Dosen Fieber beim gesunden Tier erzeugen, während aus Bakterienleibern dargestellte Albumosen in viel geringeren Dosen fiebererregend wirken. Man braucht sich nur vorzustellen, daß die Bakterienprodukte eiweißzerstörende Zellgifte sind, um dann den Unterschied erklärlich zu finden. Endlich wirken, wie ich schon erwähnte, ätzende Mittel, wie Jodtinktur, Argentum nitricum, subcutan einverleibt, temperatursteigernd und diese töten doch sicher eine gewisse Menge Eiweiß. Bei diesen Fiebern wird aber ebenso wie bei den sogenannten aseptischen Resorptionsfiebern nach Knochenbrüchen oder bei der Resorption von Blutergüssen ein Bild erzeugt, das sich nach *Krehls* und meinen Erfahrungen entgegen der früheren Beschreibung *Volkmanns* kaum vom Infektionsfieber unterscheidet. Gerade diese aseptischen Fieber scheinen mir darauf hinzuweisen, daß Zerfallsprodukte der eigenen Körpersubstanz für die Genese des Fiebers eine Rolle spielen, ob die ausschließliche, bleibt freilich dahingestellt. Wenn man diesen Gedankengang für richtig hält, so würde sich auch für die Infektionsfieber ein Gemeinsames in dem Zerfall der eigenen Körpersubstanz sehen lassen, und da ein solcher bei den einzelnen Infektionen in seinem Verlaufe von den spezifischen Giftwirkungen des einzelnen Infektionserregers abhängig gedacht werden müßte, würde es auch keine Schwierigkeiten haben, zu verstehen, daß die Temperaturkurve für die spezielle Infektion einen charakteristischen Ver-

lauf zeigt. Wir würden dann das Fieber definieren können als eine Temperatursteigerung, die durch Resorption abgestorbenen Zellmateriales bedingt ist und damit bis zu einem gewissen Grade von den übrigen Erscheinungen des Infektes trennen können.

Ich verkenne durchaus nicht die Einwände, die sich gegen eine solche etwas einseitige Auffassung ergeben. Warum zum Beispiel soll es nicht spezifische, fiebererregende Gifte in den Bakterien selbst geben? Ihr Nachweis hat sich freilich bisher nicht führen lassen. Auch scheint mir der Umstand, daß die verschiedenen Bakterien andere Funktionen, zum Beispiel die leukozytären Phänome, ganz verschieden beeinflussen, nicht gerade dafür zu sprechen, daß ihnen ein einheitliches Fiebergift gemeinsam sein sollte.

Im Sinne einer Giftwirkung scheint mir endlich auch die nahe Beziehung des Fiebers zu dem merkwürdigen Zustande zu sprechen, den wir als Collaps bezeichnen und bei dem nach *Krehls* und meinen Untersuchungen Wärmeproduktion und Abgabe sinken unter, meist deutlicher Lähmung des Splanchnicusgebietes. Kleine Dosen einer und derselben Substanz, zum Beispiel des Tuberkulins, rufen Fieber hervor, größere haben Collaps zur Folge, und zweifellos gibt es auch Zustände, die zwischen Fieber und Collaps die Mitte halten.

Eine interessante Hypothese über die Genese des Fiebers ist vor kurzer Zeit von *Schaps* aufgestellt worden. Er fand, daß die subkutane Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in Mengen über 5 *cm*³ beim Säugling regelmäßig Fieber auslöste, das gleiche war der Fall, wenn Zuckerlösungen zur Injektion gewählt wurden. Er faßt dieses Fieber auf als eine biologische Reaktion des Säuglingsorganismus, hervorgerufen durch eine Verschiebung der sonst stabilen Konzentrationsverhältnisse der Gewebe. Er schreibt: „Das Plus an Chlornatrium in der Gewebsflüssigkeit löse diese Reaktion aus, sei es in direkter Wirkung auf die Zelle, sei es indirekt erst durch die Einwirkung auf andere Komponenten der Gewebsflüssigkeit. Diese Zellreaktion dokumentiert sich als Fieber.“ Im Anschluß an diese Arbeit hat *Finkelstein*, unter dessen Leitung *Schaps* gearbeitet hatte, gezeigt, daß bei darmkranken Kindern die Einverleibung von Zucker und Salzlösungen per os gleichfalls Fieberstöße hervorruft. *Finkelstein* führt das auf eine mangelhafte Schutzwirkung des kranken Darmepithels zurück und drückt sich folgendermaßen aus: „Die Zucker- und Salzlösungen schädigten unter diesen Verhältnissen die Zellen funktionell und schüfen damit die Möglichkeit abnormer Zersetzungen im Organismus, die ihrerseits zu einer Störung der Wärmeregulation Veranlassung gäben.“ *Ludwig F. Meyer* hat dann diese Befunde zum Ausgangspunkt theoretisch sehr interessanter Beobachtungen gemacht, die feststellten, daß dem Kation Natrium die fiebererregende Wirkung zuzuschreiben sei, und zwar nur den Halogenverbindungen des Natriums. Andere Salze und andere Verbindungen des Natriums erwiesen sich als wirkungslos. Daß die Injektionen von physiologischen Kochsalzlösungen nicht gleichgültig sind, hat schon vor Jahren *Hutinel* angegeben, der bei tuberkulösen Kindern dadurch fieberhafte Reaktionen wie auf Tuberkulininjektion erzeugt haben will. Außerdem sah *Rössle* nach Injektionen größerer Mengen physiologischer Kochsalzlösungen, die zu therapeutischen

Zwecken Erwachsenen gemacht waren, eine charakteristische trübe Schwellung des Herzfleisches so regelmäßig, daß er daraus die Diagnose auf eine vorher gemachte Kochsalzinjektion zu stellen können glaubt. Die Beobachtungen von *Schaps* sind durch *Gofferjé, Möllhausen, Meyer* und *Rietschel* bestätigt worden, ich will aber nicht unterlassen zu bemerken, daß *Weinland*, der im Laboratorium von *Lüthje* arbeitete, die Richtigkeit der *Schaps*schen Befunde auf das energischeste bestreitet.

Ob beim Kochsalzinfusionsfieber, wenn es ein solches wirklich gibt, der Eiweißzerfall erhöht ist wie bei den darauf hin kontrollierten sonstigen aseptischen Fiebern, ist bisher nicht untersucht worden. *Finkelstein* selbst nimmt ja aber wenigstens abnorme Zersetzungen an und ich meine, daß man auch für diese Fieber nicht ohne die Annahme der Zellschädigung auskommt. Damit würde man sich nicht sehr weit von der oben vertretenen Ansicht entfernen, daß die Zerfallsprodukte der eigenen Körpersubstanz für die Genese des Fiebers eine Rolle spielen.

Selbstverständlich wissen wir aber auch mit einer solchen Hypothese, die natürlich auch die Eiweißmehrzersetzung als toxisch bedingt betrachtet, über den Entstehungsmodus der Temperatursteigerung noch nichts. Es bleibt bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse kaum etwas anderes übrig, als den Umstand, daß der Fiebernde wärmer wird und bleibt, durch eine Veränderung der Funktion der nervösen wärmeregulierenden Apparate zu erklären, denn in letzter Linie ist die Temperatur im Fieber erhöht, weil die gebildete Wärme nicht durch die Regulation in ausreichendem Maße beseitigt wird.

Wir begeben uns damit auf ein sehr schwieriges und dunkles Gebiet. Wir wissen nicht einmal, wie ich ausdrücklich hervorheben möchte, ob die geschilderten Veränderungen des Stoffwechsels wirklich als primär bedingte betrachtet werden dürfen oder ob sie erst durch nervöse Einflüsse sekundär ausgelöst werden. Für die Ausschüttung des Glykogens wenigstens steht experimentell fest, daß sie durch nervösen Reiz erfolgen kann (Zuckerstich).

Die Vorstellung, daß beim Wärmestich der nervöse Apparat mechanisch beschädigt, beim Fieber aber chemisch gereizt oder gelähmt sein könnte, ist ja durch ihre Einfachheit bestechend. Aber jedenfalls sind zwischen den Folgeerscheinungen doch gewisse Unterschiede nicht zu verkennen, die namentlich von *Richter* und *Schultze* ausführlich erörtert sind und die außer den bereits erwähnten darin zu bestehen scheinen, daß der Fiebernde gegenüber äußeren Temperatureinwirkungen vollkommener regulieren kann als das Wärmestichtier. Da diese Fragen bei *Kraus* und auch bei *Krehl* ausführlich dargestellt sind, will ich hier nicht näher darauf eingehen und ebenso will ich auf eine genauere Darstellung der außer der Wärmestichhyperthermie bekannten „nervösen Fieber" der Temperatursteigerungen bei Hirntumoren, nach Quetschung des Halsmarks, nach Krämpfen und der sogenannten reflektorischen Fieber (Urethralfieber usw.) sowie der hysterischen Temperatursteigerungen verzichten.

Wenn auch das infektiöse Fieber einer Beeinträchtigung des wärmeregulatorischen Apparates ebenso wie diese nervösenTemperatursteigerungen zur Bedingung hat, so sind wir meines Erachtens noch über den augenscheinlich komplizierten Bau dieses Apparates und seine ebenso kompli-

zierte Funktion, die wohl mit Antrieb und Hemmung arbeitet, viel zu wenig unterrichtet, um bestimmtere Vorstellungen auszusprechen.

Die *Aronsohn*sche Formulierung: „Fieber ist eine durch Reizung des Wärmezentrums hervorgerufene und mit Steigerung des Stoffwechsels und Beschleunigung der Puls- und Respirationsfrequenz einhergehende Temperaturerhöhung“ halte ich deswegen zwar nicht für falsch, aber als für zu allgemein, da sie ätiologisch ganz verschiedene Zustände unter demselben Gesichtswinkel bringt.

Im Fieber ist die Regulation, wie die tägliche Erfahrung lehrt, gegenüber Kälteangriffen erhalten, aber nicht ganz so vollkommen wie beim Gesunden. Der Fiebernde ist leichter abzukühlen. Bekanntlich bestehen darin aber nicht nur bei den verschiedenen Infektionen, sondern auch bei den verschiedenen Stadien einer und derselben Krankheit ziemliche Unterschiede. Man denke nur daran, wieviel schwerer sich die Temperatur in der ersten Zeit des Typhus durch Bäder herunterdrücken läßt wie in den späteren Wochen.

Jedenfalls aber verteidigt der Fiebernde seine erhöhte Körpertemperatur und deshalb hat schon *Liebermeister* das Wesen des Fiebers so definieren wollen, daß es eine Einstellung der Temperatur des Organismus auf ein höheres Niveau sei. Man ist auf diese näher durch *Filehnes*, *Löwits* und *Sterns* Arbeiten begründete Formulierung in neuerer Zeit wieder zurückgekommen. *Kraus* hält sie für ein relativ gesichertes Ergebnis der Fieberlehre und hat darüber geschrieben, man müsse sich das Regulationszentrum durch die Fieberursache so gereizt vorstellen, daß es bereits bei normaler Temperatur reagiere wie in der Norm auf den Kältereiz. Er hat den Zustand der Wärmeregulation im Fieber auch mit einer Pedalharfe verglichen, auf der ein Stück unter Beibehaltung aller Tonverhältnisse in eine andere Tonart transponiert sei. Ich vermag in der *Liebermeister-Filehne*schen Formulierung nichts anderes zu sehen als eine allerdings gute und kurze Umschreibung der tatsächlichen Verhältnisse der Wärmeregulation im Fieber.

Die Ursachen, weshalb die Regulation im Fieber keine ganz vollkommene ist, können in verschiedenen Momenten gesehen werden. Man kann daran denken, daß die Wärmeproduktion den Schwankungen und namentlich der Vermehrung der Wärmeabgabe nicht mit derselben Promptheit folgt, wie beim Gesunden.

Riethus konnte dafür zwar bei den von ihm untersuchten Typhuskranken respirationsanalytisch keinen Anhalt finden, aber immerhin ist es nicht unwahrscheinlich, daß namentlich in den späteren Perioden der länger dauernden Fieber das der Fall sein kann; wissen wir doch, daß dann der Körper sich auf sparsamsten Verbrauch einstellt und die Wärmeproduktion und -abgabe stark herabsetzt. Dies Verhalten würde auch verständlich machen, warum in den späteren Stadien einer solchen Krankheit die Temperatur sich leichter durch Bäder herabdrücken läßt wie anfänglich. Mehr noch aber als die chemische Regulation scheint die physikalische gegenüber einem Kälteangriff im Fieber insuffizient zu sein und das findet seine Erklärung in dem labileren Verhalten der Hautgefäße. *Liebermeister* und *Naunyn* haben schon die Atonie derselben betont und auch *Krehl* hält es für möglich, daß sie im Fieber durch Wärmeentziehungen abnorm stark und lange sich erweiterten und so eine stärkere

Wärmeabgabe bewirken. So ist denn die relative Insuffizienz der Wärmeregulation gegenüber Kälteangriffen nicht verwunderlich.

Wenig ist untersucht, wie sich der Fiebernde einer zu der fieberhaften noch hinzugefügten anderweitigen Steigerung seiner Wärmeproduktion oder einer Wärmestauung gegenüber verhält. Daß reichliche Kost auf der Höhe des Fiebers die Temperatur nicht steigert, bewiesen schon die älteren Untersuchungen von *Bauer* und *Künstle,* außerdem ist auch durch die bereits erwähnte Arbeit von *Schwenkenbecher* und *Tuteur* sichergestellt, daß gegenüber einer Erhöhung der Wärmeproduktion durch zugeführte Nahrung die Regulation durch Wasserverdampfung in gleicher Weise prompt arbeitet wie beim Gesunden. Dagegen erweist die klinische Erfahrung, daß in der Rekonvaleszenz des Typhus eine größere Mahlzeit leichte Temperatursteigerungen zur Folge haben kann, daß also die Wärmeregulation nicht ganz prompt funktioniert und ebenso treten Temperatursteigerungen nach körperlichen Anstrengungen leicht unter diesen Verhältnissen auf. Es beruht das wohl auf ähnlichen Gründen, wie wir sie oben für die leichtere Abkühlung in späteren Stadien anführten, auf der bestehenden starken Einschränkung des Stoffwechsels. In diesem Sinne spricht auch eine experimentelle Erfahrung *Finklers,* der bei ausgehungerten Meerschweinchen nach einer reichlichen Mahlzeit Temperatursteigerungen beobachtet hat.

Einige Worte seien noch über die Fiebererscheinungen seitens der einzelnen Organe gesagt. Die Pulsbeschleunigung und die vermehrte Frequenz der Respiration ist zum Teil mit Sicherheit als einfache Wirkung der Überhitzung anzusehen, aber nur zum Teil. Das beweist schon die große Verschiedenheit in den einzelnen Erkrankungen, die relative Verlangsamung des Pulses bei Typhus, die frühzeitige starke Beschleunigung bei Sepsis. Es spielen dabei sicher also spezifisch infektiöse Vorgänge mit.

Sehr auffallend ist bekanntlich die Appetitlosigkeit der Fiebernden und namentlich ihr Widerwille gegen Fleisch, die in erster Linie an der eintretenden Unterernährung die Schuld trägt. Sie ist um so auffallender, als nach den Untersuchungen von *v. Hößlin, Tschernoff* und anderen die Ausnutzung der Kost keineswegs Not leidet, selbst nicht bei Krankheiten mit geschwürigen Prozessen im Darm und weil nach *Lönings* Befunden zugeführte Nahrung im Fieber sogar abnorm rasch verbrannt wird. Einfach überhitzte Menschen haben zwar meist auch wenig Appetit, aber doch nicht die ausgesprochene Appetitlosigkeit des Fieberkranken, die überhitzten Kranken *Linsers* und *Schmidts* aßen sogar gut.

Es liegen zwar einige Untersuchungen vor, aus denen hervorgeht, daß die Salzsäuresekretion im Fieber herabgesetzt ist, daß die Resorptionsfähigkeit des Magens dem Jodkali gegenüber vermindert ist, daß eine sehr zähe Galle sezerniert wird, aber das genügt doch wohl kaum zur Erklärung der Appetitlosigkeit. Es fehlt jeder Grund, sie etwa als zweckmäßigen Vorgang zu deuten, im Gegenteil, es kann ein Zweifel darüber nicht sein, daß sie den Rückgang des Ernährungszustandes in erster Linie verschuldet.

Unserem Causalitätsbedürfnis entspricht es, daß man von jeher die Frage nach dem Zweck der fieberhaften Temperatursteigerung aufgeworfen hat, trotzdem eine teleologische Betrachtung eigentlich streng naturwissenschaftlichem Denken fern liegen sollte. *Kraus* hat den Wandel der Anschauungen vor kurzem sehr ansprechend historisch dargestellt. Die älteren

Ärzte hielten das Fieber für nützlich, „weil es durch Feuer reinigend wirke“. *Liebermeister* hob dann das Schädliche der Temperatursteigerung scharf hervor und unter dem Banne seiner Anschauungen hat die klinische Medizin lange Zeit gestanden. Aber in der neueren Zeit mehren sich die Stimmen, die das Fieber für etwas nützliches erklären. Was wissen wir nun tatsächlich in dieser Richtung?

Es lag nahe, zunächst die schädlichen Wirkungen der einfachen Überwärmung zu studieren. Man ist aber dabei lange Zeit zu sich widersprechenden Ansichten gekommen, wahrscheinlich deswegen, weil die Versuchstiere nicht nur überhitzt, sondern gleichzeitig den Wirkungen einer ungenügenden Ventilation ausgesetzt wurden, vielfach wohl auch stark an Wasser durch die gesteigerte Verdunstung verarmten. *Liebermeister* glaubte, daß die bei fieberhaften Zuständen oftmals eintretenden körnigen und fettigen Degenerationen der Organe der erhöhten Temperatur zur Last fielen und diese Meinung wurde allgemein, als *Litten* solche Degenerationen bei überwärmten Meerschweinchen nachweisen konnte. Sie wurde zuerst durch *Naunyn* erschüttert, der zeigen konnte, daß man Tiere wochenlang auf erhöhter Temperatur halten kann, ohne daß parenchymatöse Degenerationen auftreten. *Werhowski*, dessen Untersuchungen allerdings Einwände zulassen, bestritt dies wieder. *Ziegler* fand dann bei einer späteren Untersuchung, die mit allen Vorsichtsmaßregeln gegen Wasserverarmung und ungenügende Ventilation ausgeführt wurde, daß solche Tiere eine starke Abnahme der roten Blutkörperchen darbieten, die auf einen vermehrten Zerfall zurückgeführt werden mußte, da der Eisengehalt der Milz und des Knochenmarks wuchs. Er will schließlich bei längerer Versuchsdauer doch auch parenchymatöse Degenerationen bemerkt haben. Die letzten Untersucher dieser Frage *Rolly* und *Meltzer* bestätigten die Abnahme des Hämoglobingehalts bei ihren Tieren und fanden auch, daß diese an Körpergewicht verloren, dagegen konnten sie eine sichere Schädigung der Organe selbst bei lang dauernden Überhitzungen nicht feststellen.

Es kann nun aber doch einem Zweifel nicht unterliegen, daß außer der Abnahme des Hämoglobingehaltes, die bei der Überwärmung auftretenden Mehrzersetzungen stickstoffhaltiger und freier Substanzen dem Organismus auch eine Mehrleistung aufbürden. Also als etwas ganz gleichgültiges kann die einfache Erhöhung der Körpertemperatur doch nicht angesehen werden.

Der Nutzen der Temperatursteigerung kann andrerseits rein theoretisch in der Steigerung der Stoffwechselvorgänge erblickt werden, namentlich wenn wir uns erinnern, daß dadurch greifbare Vermögen, z. B. die zitierte Möglichkeit, sonst nicht spaltbare Zucker zu verbrennen, mobil gemacht werden.

Es liegen aber auch eine ganze Reihe experimenteller Untersuchungen vor, die prüften, wie denn der Ablauf von Infektionen unter künstlich erhöhter Körpertemperatur sich gestaltet und ebenso solche Arbeiten, die die Wirkung der Überhitzung auf die einzelnen Komponenten der Reaktion gegen die Infektion untersuchten, auf die Bildung der Antitoxine, der bactericiden Substanzen, der Agglutinine usw. Die Mehrzahl der Autoren, z. B. *Filehne, Walther, Rovighi* und in jüngster Zeit noch *Rolly* und *Meltzer,* haben nun tatsächlich gefunden, daß die überwärmten infizierten

Tiere länger am Leben blieben als die Kontrolltiere oder die Infektion überstanden und die gleiche Wirkung übte nach *Löwi* und *Richter* auch die durch den Wärmestich erzeugte Hyperthermie. Bei einigen Infektionen, namentlich bei Tetanus und Milzbrand, schien dagegen nach *Ritzmann* die Überwärmung eine sehr ungünstige Wirkung zu haben. *Stähelin* hat diese *Ritzmann*schen Versuche schon kritisiert und ihre Zuverlässigkeit bezweifelt. Ich möchte mich darin seiner Meinung anschließen, daß es durchaus nicht gesagt zu sein braucht, daß alle Infektionen gleichmäßig durch die erhöhte Temperatur beeinflußt werden müßten und daß es recht wohl möglich ist, das „ein Faktor, der in der Regel sich als eine wirksame Waffe erweist, einzelnen Feinden gegenüber unwirksam bleibt oder direkt verhängnisvoll wird“.

Wassermann hat die günstige Wirkung der erhöhten Temperatur auf den Ablauf einer Infektion nicht als eine direkte Folge der Erhitzung ansehen wollen, sondern sie als eine Folge der Aktivierung der natürlichen Schutzwaffen des Organismus, insbesondere als eine Vermehrung der Komplemente betrachtet. Sättigte er diese Komplemente künstlich ab, so verschwand der günstige Einfluß der erhöhten Körpertemperatur. Ferner hat er hervorgehoben, daß bei der natürlichen Infektion die Temperatursteigerung doch erst nach Ablauf der Inkubationszeit eintrete und nicht wie in diesen Versuchen gleichzeitig mit der Infektion. Es ließe sich nur bei frühzeitig erhitzten Tieren ein günstiger Einfluß nachweisen. *Stähelin* hat gegen diese Auffassung geltend gemacht, daß der Umstand, daß die Erhöhung der Körpertemperatur die Komplemente vermehre, doch für ihren günstigen Einfluß beweisend sei. Wenn man diese günstigen Folgen neutralisiere, sei es ganz natürlich, daß sie unwirksam erscheinen müsse. Ebenso könne man, wenn die Tiere nach der Inkubationszeit bereits spontan fieberten, also sich die günstige Wirkung der Temperatursteigerung schon nutzbar gemacht hätten, unmöglich noch erwarten, daß ihnen eine künstliche Erwärmung darüber noch hinaus etwas leisten solle.

Von den Versuchen, die Wirkung der künstlichen Erwärmung auf die einzelnen Komponenten des Immunisationsvorganges zu prüfen, mag zunächst eine Arbeit von *Kast* erwähnt werden, aus der hervorgeht, daß die künstliche Steigerung der Körpertemperatur die Wirkung des *Pfeiffer*schen Serums gegenüber der Infektion mit Typhusbazillen förderte. Ausführlich sind in jüngster Zeit diese Fragen von *Rolly* und *Meltzer* untersucht worden. Sie erhielten folgende bemerkenswerte Resultate: wenn sie vor und nach der Erhitzung nicht infizierter Tiere den bactericiden Titer der Sera derselben prüften, so konnten sie Typhusbazillen und Staphylokokken gegenüber einen Unterschied nicht finden. Die bactericiden Substanzen eines normalen Tieres werden also durch eine Überwärmung nicht beeinflußt. Reagenzglasversuche über die Phagocytose ergaben, daß die Phagocytose menschlicher Leucocyten bis zu etwa 40 Grad konstant sich steigert. Ein Einfluß der Erwärmung ließ sich gegenüber einer Vergiftung mit tödlichen Toxindosen weder in günstigem noch in ungünstigem Sinne erweisen. Bei infizierten Tieren ließ sich dagegen ein günstiger Einfluß nicht nur auf die Agglutininbildung, sondern auch der Bakteriolysine deutlich erweisen. Die genannten

Autoren wollen deshalb in der Temperaturerhöhung eine Abwehrvorrichtung des Organismus sehen, welche scheinbar die Zellen desselben zu vermehrter und verstärkter Tätigkeit anregt, so daß die spezifischen Schutzstoffe schon früher und in vermehrter Menge im Blute nachweisbar werden.

So dankenswert diese Untersuchungen sein mögen, so hat doch die Übertragung auf die wirklichen Verhältnisse beim infektiösen Fieber ihre Schwierigkeiten und namentlich ein Rückschluß auf die Nützlichkeit desselben

Krehl fragt mit Recht: hat denn die Bildung der Antistoffe mit der Heilung zu tun? und *Kraus* hat in seinem schon angezogenen Vortrag, obwohl mit Ausnahme der letzten Untersuchungen von *Rolly* und *Meltzer*, alles Tatsächliche, was für einen Nutzen der Temperaturerhöhung sprechen kann, schon bekannt war, es doch ausdrücklich abgelehnt, daraus abzuleiten, daß das Fieber eine absolut zweckmäßige Erscheinung, eine weise Einrichtung der Natur, eine Reaktion gegen Giftwirkung der Bakterien sei, der eine salutäre Bedeutung zukäme.

Niemand wird leugnen wollen, daß die fieberhafte Temperatursteigerung in engen Beziehungen zu den Vorgängen der Immunität steht, obwohl der Satz *Wassermanns*, daß die Produktion der Schutzstoffe respektive die zu ihrer Hervorbringung nötige Reaktion stets mit Fieber einhergehe, wie auch *Kraus* schon hervorgehoben hat, keine allgemeine Gültigkeit beanspruchen kann.

Eine bestimmte Formulierung dieses Zusammenhanges kann bei dem heutigen Stande unserer Kenntnisse stets nur den Wert einer Hypothese haben. Ich persönlich halte es für am wahrscheinlichsten, daß die fieberhafte Temperatursteigerung zunächst nur eine Reaktion auf die Gegenwart vergifteten, abgestorbenen und damit körperfremd gewordenen Zelleiweißes ist, die zu einer Mobilisierung von Fermenten führt, welche dieses abgestorbene Eiweiß möglichst rasch beseitigen. Daß die im Fieber festzustellende Beschleunigung der Stoffwechselvorgänge, die sich nicht nur in dem vermehrten Eiweißzerfall, sondern auch in der rascheren Verbrennung zugeführter Nahrung, in der Hyperglykämie und in Fähigkeit, sonst nicht mögliche Zerlegungen zu vollführen, ausdrückt, sowohl zur Beseitigung des vergifteten Eiweiß geeignet ist, als auch die Produktion spezifischer Antistoffe fördern kann, erscheint leicht verständlich. Jedenfalls erscheint es mir auch heute immer noch wahrscheinlich, daß die Temperatursteigerung, die so vielen verschiedenen Infektionen, denen von Bakterien, von Kokken, Plasmodien, und unbekannten Erregern gemeinsam ist, nicht streng spezifischen Ursprungs ist. Den näheren Mechanismus der Störung des regulatorischen Apparates aber kennen wir nicht. Wir würden das Fieber damit immerhin als eine Vergiftungserscheinung auffassen, die aber nützliche Folgen haben kann.

Die Frage, ob wir das Fieber behandeln sollen, läßt sich auf Grund der theoretischen Forschung nicht präzis beantworten, man kann den Schaden und Nutzen des Fiebers, wie *Kraus* gesagt hat, nicht leicht unter einen Gesichtspunkt bringen und deswegen hat in der therapeutischen Richtung die klinische Erfahrung das erste Wort zu sprechen.

Diese hat nun im allgemeinen gelehrt, daß eine arzneiliche Antipyrese, die sich zur Aufgabe setzt, die Temperatur niedrig zu halten, meist nicht

am Platze ist, sondern daß sich die Verabreichung der antipyretischen Medikamente, soweit sie nicht spezifisch wirken, auf die Bekämpfung unangenehmer Symptome, die wohl mehr der Infektion als dem Fieber zur Last fallen, beschränken soll. Die Bäderantipyrese in gemäßigter Form wird dagegen auch heute noch von den meisten Klinikern für berechtigt erklärt.

Das theoretisch begründete Urteil über den Wert dieser beiden Verfahren ist, wenn man von den rein klinischen Tatsachen absieht, deswegen nicht leicht zu gewinnen, weil sowohl die Antipyretica als in noch höherem Maße die Bäder keineswegs nur als gegen das Fieber gerichtet anzusehen sind.

Wir sind über die Wirkung der Antipyretica durch eine Reihe von Untersuchungen einigermaßen, wenn auch keineswegs genau genug orientiert. Wir wissen namentlich vom Chinin, daß es den Stoffwechsel selbst beeinflußt. Es wirkt direkt auf das Protoplasma und setzt die Eiweißzersetzung herab, auch weiß man, daß fermentative Prozesse durch Chinin abgeschwächt werden. Beides könnte im infektiösen Vorgang nützlich sein. *Kraus* hat ausgesprochen, daß diese Eigenschaften des Chinins vielleicht erhoffen ließen, daß ein Chininderivat die Rolle des Moderators gegenüber „den Kosten der Immunisation" zu spielen berufen sei.

Bei geschädigter Regulation im Fieber zum Beispiel oder nach Durchtrennung des Rückenmarks scheint das Chinin nicht nur den Eiweißstoffwechsel, sondern auch den Gesamtstoffwechsel herabzusetzen, während beim Gesunden die durch Minderung des Eiweißstoffwechsels gesetzte Verringerung der Gesamtumsetzungen kompensatorisch durch vermehrten Umsatz stickstoffreier Substanzen ausgeglichen wird. Im Fieber wirkt das Chinin aber sowohl die Wärmebildung herabsetzend als die Abgabe erhöhend. Das könnte auf eine Beeinflussung des regulatorischen Zentrums zurückgeführt werden, eine Annahme, die jedoch durch die am gesunden Tier gemachten Erfahrungen *Gottliebs* und *Stühlingers* nicht gerade wahrscheinlich ist; man muß vielmehr durchaus mit der Möglichkeit rechnen, daß das Chinin direkt als Zellgift auf die Fiebererreger wirkt.

Die Fiebermittel der Antipyringruppe scheinen alle die Wärmeabgabe zu erhöhen. *Löwi* bezeichnet sie direkt als Narkotica des Regulationszentrums. Die Wärmebildung scheinen kleine Dosen zu steigern, größere herabzusetzen. Namentlich im Fieber kommt die Produktionsverminderung auch nach kleineren Gaben schon vor und das macht die Collapsgefahr dieser Mittel verständlich. Sie scheinen außerdem die Hautgefäße zu erweitern und die Sensibilität abzustumpfen. Der letztere Umstand erklärt die antinervösen Wirkungen.

Die moderne Hydrotherapie setzt die wärmeentziehende Wirkung nicht mehr an die erste Stelle, sondern sieht den Hauptvorteil der Bäderbehandlung in der Wirkung des Temperaturreizes und seiner günstigen Folgen für die Zirkulation, die Respiration, das Sensorium und endlich in der besseren Hautpflege. Sie soll an dieser Stelle nicht im einzelnen besprochen werden, nur möchte ich bemerken, daß ich im Fieber die Anwendung der kohlensauren Bäder bevorzuge, in denen die Kranken nicht frieren, weil die peripheren Gefäße rasch erweitert werden, die Kranken scheinen in kohlensauren Bädern auch weniger leicht zu kollabieren.

Es ist also die Bewertung der arzneilichen sowohl wie der Bäder-antipyrese gegen die frühere Auffassung dahin geändert, daß wir in viel geringerem Maße in derselben eine gegen die Temperatursteigerung allein gerichtete Wirkung suchen, sondern daß wir sie mehr als symptomatische Behelfe anwenden, die lästige Erscheinungen sowohl der Infektion selbst als des Fiebers mindern.

Literatur.

Es sind nur die neueren Arbeiten berücksichtigt, wegen der älteren Literatur sei auf die angeführten Monographien verwiesen. *Kraus*, Fieber und Infektion in *v. Noordens* Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. — *Krehl*, Fieber: Pathologische Physiologie. — *Speck*, Ergebnisse der Physiologie, 2, 1.

Einzelne Arbeiten: *Aronsohn*, Zeitschr. f. klin. Med., LXI. — *Aronsohn* und *Blumenthal*, Zeitschr. f. klin. Med., LXV. — *Finkelstein*, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 4. — *Hollinger*, Arch. f. klin. Med., XCV, H. 3 u. 4. — *Hutinel*, Semaine médicale, 16. März 1895. — *Kraus*, Therapie der Gegenwart, 1907, pag. 1. — *Löning*, Klin. Jahrbuch 1907 und 1908. — *Löwi*, Ergebnisse der Physiologie, 1904, Biochemie. pag. 232. Pharmakologie des Wärmehaushaltes. — *Matthes*, Wirkungen der Bäder in *v. Noordens* Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. — *Meyer, Ludwig F.*, Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 4. — *Rolly* und *Hörnig*, Arch. f. klin. Med., XCV, pag. 74. — *Rolly* und *Meltzer*, Arch. f. klin. Med., XCIV, pag. 335. — *Rössle*, Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 37. — *Salomon*, Zeitschr. f. diätet. und physikal. Therapie, V. pag. 205. — *Schaps*, Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 19. — *Schilling*, Arch. f. klin. Med., LXXXIV, pag. 311. — *Schwenkenbecher* und *Tuteur*, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., LVII, pag. 285. — *Senftleben*, Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 25. — *Stähelin*, Therap. Monatsh., 1908, Mai. — *Voit* und *Hohlweg*, Zeitschr. f. Biologie, LI. — *Weinland*, Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 28.

2. VORLESUNG.

Fermente und Antifermente.

Von

Martin Jacoby,

Berlin.

Während noch vor 20 Jahren die Lehre von den Fermenten lediglich ein recht interessantes Kapitel der physiologischen Chemie bildete, hat die neueste Zeit die Fermente, die man bekanntlich auch als Enzyme bezeichnet, in den Vordergrund der biologischen Forschung gerückt. Dieses große Interesse hat sich aus mannigfachen Gründen den Fermenten zugewandt, die Erörterung der Ursachen wird uns sofort klar und scharf die eigenartige Sonderstellung der Fermente im Reiche der biologischen Wissenschaft beleuchten. Zwei Phänomene sind für die moderne Forschungsrichtung charakteristisch: die höchste Spezialisierung, und eng damit verbunden die liebevolle Pflege der Grenzgebiete. Nun wird heute jeder Biologe auf seinem speziellen Arbeitsgebiet zu chemischen Fragestellungen hingedrängt, und wenn er nun scharf formulieren will, wie er das Problem am besten packen kann, dann stellen sich die Fermente ein. Die Frage lautet gewöhnlich, welche Fermentprozesse greifen hier ein, wie wird dieser betreffende Vorgang durch Fermente beherrscht. Und wenn nun der Spezialforscher noch nicht weiß, wie er bei seiner Frage weiter kommt, dann sieht er sich bei seinen näheren und entfernteren Nachbarn um und erlebt eigenartige Überraschungen. Der Botaniker bemerkt, daß der Pathologe auf seinem Felde genau mit den gleichen Schwierigkeiten zu kämpfen hat, der Zoologe, der Physiologe, der Gärungschemiker und viele andere klopfen gemeinsam an dieselben verschlossenen Türen an.

Worin besteht nun die Kernfrage in der Fermentforschung, welches Problem kehrt immer wieder? Bekanntlich finden in allen Organen von Tieren und Pflanzen, in allen lebenden Wesen von der einzellebenden Zelle an bis zum Menschen herauf dauernd chemische Umsetzungen statt, komplizierte Verbindungen werden gespalten und verbrannt und umgekehrt aus den einfachsten Substanzen neue Stoffe aufgebaut.

Diese chemischen Umsetzungen sind nun nicht etwa nur Begleiterscheinungen des Lebens, Parallelprozesse zum eigentlichen Lebensgeschehen, sie sind vielmehr ein integrierender Bestandteil des Werdens und Vergehens, das Leben und Tod bedeutet. Nichts entsteht, ohne daß chemische Stoffe abgespalten und abgebaut werden, nichts erhält sich, ohne

daß durch chemische Umsetzungen Gleichgewichte innegehalten werden und ein Rhythmus der Vorgänge gewährleistet wird, aber auch nichts hört auf, ein Lebewesen zu sein und nichts schickt sich an, in die tote Masse der leblosen Welt zurückzufallen, ohne daß eigenartige, chemische Stadien gesetzmäßig dabei durchlaufen werden.

Vergleichen wir nun die chemischen Vorgänge in der belebten Welt mit den chemischen Prozessen, die man im Laboratorium studiert, mit der Chemie, die im Reagensglase des Chemikers sich abspielt, so macht sich zunächst ein tiefgreifender Unterschied bemerkbar. In den Zellen wird Eiweiß gespalten, werden Kohlehydrate verbrannt, die Fette bis zur Kohlensäure herab verändert, alles sehr intensive chemische Prozesse, die wir im Laboratorium im allgemeinen nur bei hohen Temperaturen, also unter starker Wärmezufuhr ermöglichen können.

Im Gegensatz dazu erledigt die Zelle alle diese gewaltigen Unternehmungen bei niedriger Temperatur, bei etwa 37°. Die physiologische Chemie hat sich nun seit ihren ersten Anfängen bemüht, diesen merkwürdigen Gegensatz aufzuklären, indem sie — gegenüber ihr mißgünstigen aprioristischen Vorstellungen — sich von jeher auf den Standpunkt stellte, daß es sich um Probleme handelt, die mit Hilfe der chemischen Methode aufklärbar sind. Zunächst wurde ermittelt, daß in den Zellen, die man sich als die Laboratorien der Lebenstätigkeit vorstellte, die unerläßlichen Vorbedingungen für chemische Umwandlungen gegeben sind. Die Gleichung zwischen der zugeführten chemischen Substanz und den Ausscheidungen stimmt. Wenn man auf der einen Seite das zugeführte Eiweiß oder die der Zelle zufließenden Kohlehydrate betrachtete, auf der andern die Endprodukte des Zellstoffwechsels, so konnte man zwar aus der Differenz der chemischen Natur der eingeführten Stoffe und der Ausfuhrprodukte ohne weiteres auf die Prozesse schließen, die in der Zelle notwendigerweise sich abgespielt haben mußten: Spaltungen, Synthesen, Oxydationen, Reduktionen. Es war aber sofort ersichtlich, daß eine neue Gruppe unbekannter Stoffe in den Zellen tätig sein muß, deren Existenz die unbedingte Voraussetzung dafür ist, daß die Oxydationen und die übrigen chemischen Zellumsetzungen bei Körpertemperatur möglich sind. Das wollen wir uns jetzt an einigen Beispielen erläutern: Lassen wir im Brutschrank bei 37° eine Eiweißlösung, also zum Beispiel das Eiweiß des Hühnereies, bei schwach alkalischer Reaktion, wie man sie durch Zufügung geringer Sodamengen erreicht, einige Stunden stehen, so bleibt das Eiweiß gänzlich oder wenigstens fast vollkommen unverändert. Fügt man aber zu dieser Eiweißlösung außerdem einen Tropfen Pankreassekret, wie es von den Zellen der Bauchspeicheldrüse abgesondert wird, hinzu, so findet eine tiefgehende Spaltung des Eiweißes statt, eine Spaltung, die wir im Laboratorium in ähnlicher Intensität ungefähr erreichen, wenn wir auf Eiweiß kochende Säuren einwirken lassen. Ein anderes Beispiel möge dem Bild noch ein weiteres Detail einfügen. Wir bringen in ein Reagensglas eine Wasserstoffsuperoxydlösung. Wasserstoffsuperoxyd besteht aus zwei Atomen Wasserstoff und zwei Atomen Sauerstoff und hat die Formel H_2O_2. Die Substanz hat also ein Atom O mehr als Wasser und zersetzt sich sehr leicht, indem Wasser und Sauerstoff entsteht. Diese Zersetzung findet in merklicher Art nur statt, wenn irgendwelche zersetzende Stoffe dem H_2O_2 zugefügt werden. Bewahrt man eine reine H_2O_2-Lösung sorgfältig auf, so kann sie jahre-

lang sich derart konstant erhalten, daß man analytisch kaum eine Abänderung ihrer Zusammensetzung nachweisen kann. Freilich lehren physikalisch-chemische Erwägungen, daß diese relative Stabilität doch nur eine scheinbare ist. In praktisch nicht in Frage kommenden außerordentlich langen Zeiträumen würde sich das Wasserstoffsuperoxyd ganz oder jedenfalls zu einem sehr erheblichen Anteile in seine Komponenten zerlegen. Bringt man nun zu einer H_2O_2-Lösung eine ganz geringe Blutspur oder einen Tropfen des sehr verdünnten Extraktes aus tierischen oder pflanzlichen Zellen, so bemerkt man eine augenblicklich einsetzende stürmische Zersetzung, die man an der starken O-Entwicklung sehr gut verfolgen kann.

Im Pankreassaft muß also eine sehr wirksame Substanz vorhanden sein, von der nur eine geringe Spur einer Eiweißlösung zugesetzt werden muß, um eine Spaltung des Eiweißes schon bei Brutschranktemperatur zu ermöglichen. Im Blut und in den Organzellen muß ein entsprechender Körper sich finden, der einen stark beschleunigenden Einfluß auf die H_2O_2-Zersetzung ausübt. Derartige Beschleunigungswirkungen von Stoffen auf den Ablauf von chemischen Reaktionen, an denen sie selbst im engeren Sinne nicht beteiligt sind, sind nun auch in der Chemie wohl bekannt. Wir haben gerade die H_2O_2-Zersetzung unter dem Einfluß von Organbestandteilen hier als Beispiel gewählt, weil dieser Prozeß auch durch eine Reihe von chemischen Substanzen in ganz ähnlicher Weise beeinflußt wird. So hat namentlich *Bredig* gezeigt, daß eine colloidale Platinlösung ganz ähnlich wie Blut auf H_2O_2 zersetzend wirkt. Derartige Stoffe, welche anscheinend nur durch ihre Gegenwart beschleunigend auf den Ablauf chemischer Reaktionen einwirken, ohne selbst an der Reaktion direkt beteiligt zu sein, nennt man in der Chemie Katalysatoren. Die in den Organismen wirksamen Substanzen, die Fermente, von denen wir soeben im eiweißspaltenden Pankreasferment, dem Trypsin, und im H_2O_2 zersetzenden Ferment, der sogenannten Katalase, Beispiele kennen gelernt haben, kann man direkt als Katalysatoren besonderer Art auffassen. Man würde dann die Fermente als Katalysatoren bezeichnen, die in den Organismen gebildet werden. Ihre chemische Natur ist vorläufig noch unbekannt, weil sie gemischt mit einem Gemenge zahlreicher anderer Stoffe in sehr kleiner Masse sich in den Zellen und den Zellsekreten finden. Ihr Menge braucht nur eine minimale zu sein, da es sich eben um Stoffe von großer Wirksamkeit handelt. Man hat nun in einzelnen Fällen in das Wesen der chemischen Konstitution der Fermente insofern einen begrenzten Einblick erhalten, als man bestimmte chemische Stoffe als Wirkungsfaktoren bei physiologischen Vorgängen festgestellt hat, die man bisher als fermentative Vorgänge aufgefaßt hatte. Man erhält dann immer den Eindruck, als ob die Forscher sich einigermaßen enttäuscht fühlen, glauben, daß die Annahme eines Fermentes sich als Irrtum erwiesen hat. Diesen Überlegungen liegt jedoch ein irriger Gedankengang zugrunde. Die Fermente sind natürlich nur bisher Substanzen von unbekannter Konstitution. Der fortschreitenden Wissenschaft muß und wird es naturgemäß immer mehr gelingen, die Konstitution der Fermente aufzuklären. Dabei wird sich ohne Zweifel herausstellen, daß die einzelnen Fermente eine verschiedene Konstitution besitzen. Neben kompliziert aufgebauten Substanzen wird man auch verhältnismäßig einfache Stoffe darunter finden und die Grenze zwischen Fermenten und Katalysatoren wird sich dann vollständig verwischen. Das

ist das mit Sicherheit zu erwartende Zukunftsbild, eine logische Folge des Verhältnisses der Fermente zu den Katalysatoren, die eben nur eine durch ihre unbekannte Konstitution konventionell abgegrenzte Gruppe der Katalysatoren darstellen.

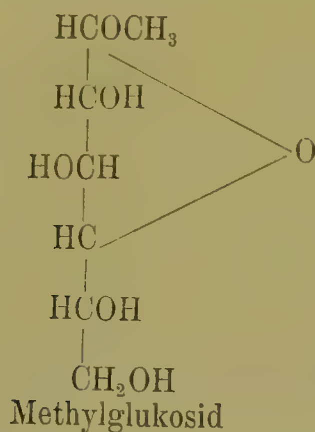
Kennen wir also auch nicht die chemische Konstitution der Fermente, so haben wir nach einer entscheidenden Richtung hin dennoch sehr präzise Vorstellungen über das chemisch-physikalische Verhalten, das ihrer Wirkungsart zugrunde liegt. *Pasteur* hat vor Jahrzehnten erkannt, daß die Mikroorganismen — neuerdings haben andere Forscher, unter denen besonders *Neuberg* und seine Mitarbeiter zu nennen sind, dieselben Verhältnisse auch bei den höheren Organismen festgestellt — die Mikroorganismen von zwei stereoisomeren Substanzen, die also die Ebene des polarisierten Lichtes verschieden drehen, nur die eine verarbeiten, während die andere Komponente nicht angegriffen wird. Infolgedessen kann man, wie z. B. *F. Ehrlich* in schönen Versuchen neuerdings für die Aminosäuren festgestellt hat, die eine aktive Komponente aus dem inaktiven Gemenge beider Faktoren dadurch gewinnen, daß man sie den Organismen als Nahrung darreicht. Die eine Komponente wird dann verbraucht, die andere kann aus den Stoffwechselprodukten rein gewonnen werden.

Emil Fischer zeigte nun in einer Reihe von Arbeiten, daß diese auswählende Fähigkeit der Organismen eine Funktion der in ihnen wirksamen Fermente ist. *Fischer* entdeckte, daß die Fermente wunderbar fein auf das Substrat ihrer Wirkung abgestimmt sind. Sie spalten von zwei optisch aktiven Glukosiden ganz scharf nur die eine Komponente. Nach der heute geltenden stereochemischen Theorie ist demnach also die Einwirkung eines Fermentes auf eine chemische Substanz von der Konfiguration der Substrate, von der Anordnung der Atome im Raum abhängig. Nach Analogien mit anderen Erfahrungen der Stereochemie schloß *Fischer* daraus, daß auch die Moleküle der Fermente eine bestimmte räumliche Anordnung besitzen. Man kann sich demnach vorstellen, daß etwa von zwei möglichen Stereoisomeren eines Fermentmoleküls nur das eine fermentativ wirksam ist, das andere inaktiv. *Bredig* hat vor einigen Monaten Beobachtungen veröffentlicht, welche diese Auffassung der Verhältnisse wieder viel wahrscheinlicher machen.

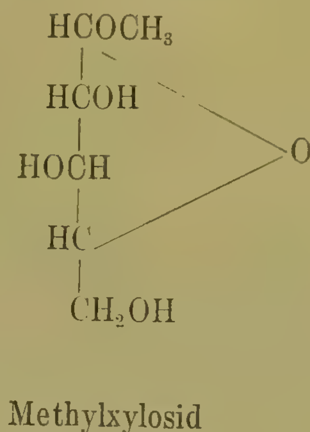
Wir haben früher gesehen, daß die Funktion der Fermente der Wirkungsart der übrigen Katalysatoren durchaus parallel ist. *Bredig* hat nun ermittelt, daß die katalytische Einwirkung von chemischen Substanzen auf einen optisch aktiven Stoff, die Camphocarbonsäure, quantitativ größer ist, wenn man einen optisch aktiven, also asymmetrischen Katalysator, das Nikotin, anwendet, als bei der Benutzung eines optisch inaktiven Activators, des Anilins.

Fischer und *Abderhalden* haben uns neuerdings gelehrt, daß zwischen den Fermenten und dem Substrat ihrer Wirkung sich die Einstellung bis ins feinste Detail hinein erstreckt. So werden von einer Reihe synthetisch dargestellter Polypeptide durch Pankreassaft nur die in der Natur vorkommenden Kombinationen gespalten. Hier ist auch eine Beobachtung von *Abderhalden* und *Gigon* zu erwähnen. Ein Peptid, das Glycil-l-Tyrosin, wird durch ein peptolytisches Ferment der Hefe gespalten. Diese Spaltung wird gehemmt durch optisch aktive, in der Natur vorkommende Aminosäuren, während die optischen Antipoden nicht hemmen.

Die Fermente sind spezifisch, das eine spaltet nur Fett, das andere oxydiert Aldehyde, das dritte wirkt, wie wir eben gesehen haben, nur auf die eine Komponente von zwei stereoisomeren Kohlehydraten oder Glukosiden. Aber noch über diese chemisch und stereochemisch ohne weiteres übersehbaren Differenzen hinaus reagieren die Fermente auf Eigenschaften der Moleküle, welche anscheinend gar nicht direkt etwas mit der Fermentwirkung zu tun haben. So wird von den zwei Körpern



Methylglukosid



Methylxylosid

nur das Glukosid vom Emulsin gespalten, das Xylosid aber nicht, obwohl sie sich nur durch die Existenz einer anscheinend nicht reagierenden Gruppe von einander unterscheiden. Was hier für das Ferment von Bedeutung ist, ist unbekannt. Denkbar ist, daß die Gesamtstruktur des Moleküls von Einfluß ist, möglich aber auch, daß bekannte oder unbekannte physikalische Konstanten, in denen sich die beiden Substanzen unterscheiden, maßgebend für die Angreifbarkeit durch das Enzym sind.

Diese spezifischen Fermente findet man nun in allen tierischen und pflanzlichen Zellen, in den Sekreten der Verdauungsdrüsen, im Blut. Sie sind also sehr verbreitet; aber man darf keineswegs glauben, daß alles Lebende qualitativ und quantitativ gleichmäßig von ihnen durchsetzt sei. An der einen Stelle des Körpers finden wir intensiv Harnsäure zersetzende Fermente, an anderen diastatische Fermente usw. Von großer Bedeutung ist nun aber die Erfahrung, daß man in einem und demselben Organ oder in einer und derselben Flüssigkeit, z. B. dem Bauchspeichel, eine Reihe sehr wirksamer Fermente nebeneinander findet. So ist für die Zellen der Organe, wie z. B. der Leber, eine ganze Liste von Fermenten nachgewiesen: Proteolytische Fermente, welche das Eiweiß der betreffenden Organe und Gelatine spalten, peptolytische, welche Polypeptide in die Aminosäuren zerlegen, eine Reihe von Fermenten, welche die verschiedenen Stufen der Purinkörper oxydieren und verändern, eine Fülle von Fermenten, welche die mannigfachen Oxydationen beschleunigen, die Fermente des Kohlehydratstoffwechsels, welche der Glykogenspaltung und Traubenzuckerverbrennung vorstehen, die fettspaltenden und die esterspaltenden Fermente.

Wenn man von dieser Allmacht der Fermente hört, so könnte man versucht sein zu denken, daß nun auch nichts ohne die Fermente geschehen kann. Daß dem nicht so ist, haben wir schon angedeutet, als wir von den Katalysatoren sprachen. Neben den Fermenten sind auch einfache Katalysatoren vielfach in den Organismen tätig. Wahrscheinlich oder wenigstens möglicherweise geschehen aber auch manche chemische Pro-

zesse in den Zellen ohne jede katalytische Beschleunigung. So ist z. B. für die Reduktionsprozesse sehr denkbar, daß Katalysatoren und Fermente in Frage kommen, nachgewiesen ist derartiges bisher aber nicht. Im Gegenteil, *Heffter* hat sogar den exakten Beweis für die Nichtexistenz reduzierender Fermente, der Reduktasen, führen können. Daß dadurch die Bedeutung der Oxydationsfermente, der sogenannten Oxydasen, für die Regulierung der Reduktionsprozesse nicht beeinträchtigt wird, sei besonders erwähnt.

Beachten wir nun auf der einen Seite die hohe Spezifität und damit die chemische und physikalische Empfindlichkeit der Fermenteinwirkungen, auf der anderen Seite das Nebeneinanderbestehen so zahlreicher differenter Fermente, so scheint hier ein Widerspruch zu bestehen. Wie ist es möglich, — fragt man sich —, daß so empfindliche und fein abgestimmte Vorgänge auf engem Raum nebeneinander geordnet ablaufen, wie kommt es, daß die Vorgänge sich gegenseitig nicht stören und beeinträchtigen? Und doch muß hier Ordnung herrschen. Denn in der normalen gesunden Zelle besteht ja in der Tat musterhafte Ordnung, in wunderbarer Regelmäßigkeit und in streng geordneten Rhythmen gehen die Lebensprozesse vor sich. Ohne strenge Ordnung wäre Ernährung und Stoffwechsel, wäre das Leben unmöglich.

Diesem Problem ist man zunächst bei dem Studium der Zellfermente nähergetreten. Man kann die Zelle, wenn man vorläufig einmal von der Veränderlichkeit ihrer eigenen Substanz absieht, nach ihren chemischen Leistungen als eine Retorte auffassen. In einer Retorte kann man aber nicht mehrere sich ausschließende Prozesse sich gleichzeitig abspielen lassen. Man kommt über diese Schwierigkeiten aber sofort hinweg, wenn man das Bild ein wenig modifiziert. Bekanntlich hat der Zoologe *Bütschli* die Mikrostruktur des Protoplasmas mit einem feinen Wabennetz verglichen, der Botaniker *Pfeffer* hat diese Vorstellung physiologisch verwertet. *Pfeffer* denkt sich in den Zellen eine Reihe getrennter Laboratorien, welche durch Scheidewände voneinander abgeteilt sind. So können dann an getrennten Orten in der Zelle verschiedene Fermente tätig sein, ohne daß ein Ferment durch ein anderes gestört wird. Ohne Zweifel werden derartige räumliche Verhältnisse für die Funktionen der Fermente in den Zellen von Bedeutung sein und *Hofmeister* hat sich gewiß ein großes Verdienst damit erworben, daß er diesen Gedanken konsequent durchgeführt und dargelegt hat, daß unsere physikalischen Kenntnisse vom Zellprotoplasma mit dieser Anschauung harmonieren. Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß wir so zu einer befriedigenden Auffassung von der Regulation der Fermentwirkungen nicht gelangen. Es müssen tiefgreifendere und variationsfähigere Momente für eine Theorie der Fermentregulation herangezogen werden. Es geht hier etwa so, wie auf einem ganz ähnlichen Gebiete, bei der Frage der Assimilation, Vergiftung und Antikörperbildung. Immer wieder versuchen die physiologischen Chemiker die hier in Frage kommenden Vorgänge in enge Analogie zu den aus der physiologischen Chemie bekannten Synthesen und ähnlichen Reaktionen zu setzen; immer wieder aber erweisen sich die Schemata dem Fortschritt der Erkenntnis gegenüber als unzulänglich. Denn die Zellreaktionen sind komplizierter. Die vorhandene Mannigfaltigkeit läßt sich nur einheitlich zusammenfassen, wenn die allgemeine Vorstellung neben ihrem Grundprinzip etwas elastisches an

sich hat, wie es die Seitenkettentheorie *Ehrlichs* in der Tat besitzt. So auch hier. Wir können erst an den Ausbau denken, wenn ein allgemeines Gerüst von prinzipiellen Vorstellungen aufgeführt ist. Es soll nun sofort geschildert werden, wie ich in den letzten Jahren mir eine solche Grundlage verschafft habe, die schon vielen Forschungen zu der richtigen Fragestellung verholfen hat.

Der Magensaft hat neben anderen weniger beachteten Wirkungen bekanntlich in der Hauptsache zwei Funktionen: die labende und die peptische. Fast allgemein hat man das Lab und Pepsin als zwei gut trennbare, streng spezifische Fermente angesehen, bis *J. P. Pawlow* auf Grund scharfsinniger Versuche diese Spezifität in Frage zog und behauptete, die Labwirkung und die peptische Wirkung seien nur verschiedene Äußerungen eines und desselben Fermentes.

Pawlow ging von physiologischen Erwägungen aus. Bekanntlich werden nach seinen Untersuchungen im allgemeinen die Fermente in dem Zeitpunkt in den Magendarmkanal sezerniert, in dem sie dort Funktionen zu erfüllen haben. Nun fiel ihm sehr bald auf, daß der Labgehalt des Magensaftes auch sehr groß ist, wenn der Magen Milch gar nicht zu verdauen, Casein gar nicht zu laben hat. Sodann hat man nicht selten beobachtet, daß Organextrakte Labferment enthalten, also Stellen des Körpers, welche niemals in die Lage kommen, Milch zu laben. Dieser teleologische Gedankengang gab *Pawlow* die Anregung zu seinen Forschungen; die Begründung seiner Lehre von der Identität des Labs und Pepsins entnahm er selbstverständlich lediglich dem Experiment.

Pawlow hat nun festgestellt, daß bei genauer Prüfung sich zahlreiche Parallelen zwischen Lab und Pepsin ergeben, ebenso auch für die Fermentwirkungen des Pförtnersaftes, des *Brunner*schen Drüsensekretes und der Verdauungs- und Labwirkung des Pankreassaftes. Physiologische und experimentelle Einwirkungen beeinflussen stets beide Fermentfunktionen in gleicher Weise. Ich konnte die Beweise, welche für die Identität der beiden Fermentgruppen sprechen, noch vermehren und auf ganz anderen Wegen das Problem klären. Zunächst war es möglich, mit Hilfe einer physikalischen Methode die Frage zu prüfen. Die Diffusionsgeschwindigkeit einer Substanz und die nahestehende Eigenschaft, eine Membran zu passieren, ist eine Funktion der Molekulargröße eines Stoffes. Wenn nun zwei Körper verschieden sind, so können sie nur dann genau gleich schnell diffundieren resp. dialysieren, wenn sie zufällig ein genau gleich großes Molekül besitzen. Nimmt man nun für derartige Versuche ein Präparat und findet, daß seine beiden Wirkungen gleich intensiv dialysieren, so könnte man dieses Resultat noch einfach so deuten, daß die beiden Moleküle des Labs und Pepsins direkt oder indirekt miteinander verknüpft in der Lösung sich befinden und daher gleichzeitig wandern müssen. Es zeigte sich nun aber, daß auch beim Mischen von zwei Präparaten die beiden Fermentwirkungen gleich schnell wanderten. Das zwingt, identische Moleküle anzunehmen, wenn man nicht die letzte Hilfshypothese machen will, daß Lab und Pepsin sich ohne weiteres in einer Lösung zu einem einheitlichen Molekularkomplex vereinigen müssen. Meine Versuche sind durch exakte physikalisch-chemische Diffusionsversuche von *R. O. Herzog* völlig bestätigt worden.

Endlich habe ich noch die Antifermente zur Klärung des wichtigen Problems herangezogen. Daß ich hier Stützen zugunsten von

Pawlows Ansicht fand, ist besonders wichtig, weil hier, wie wir gleich sehen werden, der oberflächliche Schein gegen *Pawlows* Ansicht zu sprechen schien.

Damit begegnen wir in unseren Darlegungen zum erstenmal den Antifermenten, auf welche wir später noch zurückkommen werden. Hier sei zunächst nur hervorgehoben, daß man beim Immunisieren von Tieren gegen Fermente im Serum Substanzen nachweisen kann, welche beim Zusammenbringen mit den betreffenden Fermenten die Wirksamkeit derselben aufheben, also ganz entsprechend sich verhalten wie Antitoxine gegen Toxine. Ganz wie bei den Antitoxinen findet man auch im normalem Serum Antifermente, die zum Teil ganz wirksam sind. Mit diesen normalen Antifermenten sind die Versuche angestellt, die wir jetzt erörtern wollen.

Das normale Pferdeserum hat eine sehr intensive Antilabwirkung, aber so gut wie keine Antipepsinwirkung. Wenn nun Lab und Pepsin ein und derselbe Körper wäre, so wäre doch zu erwarten, daß ein Antilab gleichzeitig auch antipeptisch wirkt. Diese Übereinstimmung besteht nun auch in der Tat. Um sie aber zu erkennen, muß man erst gewisse experimentelle Schwierigkeiten überwinden. Es lohnt sich, diese Verhältnisse hier darzulegen, weil wir dabei gleich sehr interessante Eigenschaften der Fermente und Antifermente und ihre gegenseitigen Beziehungen kennen lernen. Als ich mit der Untersuchung dieser Dinge beschäftigt war, erschien die Arbeit von *Morgenroth,* in der die Trennung von Schlangentoxin und Schlangen-Antitoxin durch geringe Säuremengen beschrieben wurde. Ich kam sofort auf den Gedanken, daß vielleicht auch die Antifermente die Fermente bei saurer Reaktion nicht neutralisieren können. Da nun das Pepsin nur bei saurer Reaktion seine Wirkung entfaltet, das Lab aber auch bei neutraler, so war es verständlich, daß der Nachweis eines Antipepsins Schwierigkeiten begegnet. Diese Erwägung lieferte die Grundlage für eine Fülle von Fragestellungen und führte zu folgenden Feststellungen. Zuerst ergab sich, daß auch die Antilabwirkung bei saurer Reaktion behindert ist. Dann aber konnte ich nachweisen, daß man es durch gewisse experimentelle Kunstgriffe auch erreichen kann, das Antipepsin im Serum zu demonstrieren. Ich kam zum Ziele, indem ich eine allbekannte Eigenschaft der Fermente benutzte. Wenn man Fibrinflocken in eine hinreichend konzentrierte Fermentlösung legt, so schlägt sich aus der Lösung auf den Flocken Ferment nieder. Man kann dann die Fibrinflocken gehörig mit Wasser auswaschen, ohne daß sich das Ferment von den Flocken ablöst. Diese Methode habe ich nun für Versuche mit Antifermenten herangezogen und damit sehr brauchbare Resultate erzielt. Um diese Phänomene recht anschaulich zu schildern, werde ich den Gang derartiger Experimente direkt wiedergeben. Bringt man Fibrinflocken, auf denen sich Fermente, also zum Beispiel Lab oder Pepsin niedergeschlagen haben, für einige Zeit in Serum, wäscht dann das Serum wieder aus und prüft nun, ob die Flocken noch Lab- respektive Pepsinwirkung entfalten, so überzeugt man sich, daß das Serum beide Wirkungen neutralisiert hat. Soweit sich das feststellen läßt, scheint die antipeptische Wirkung etwa der Antilabwirkung an Intensität zu entsprechen. Hiermit ist also die Antipepsinwirkung im Serum festgestellt. Das gelang mit meiner Methode, weil sie zeitlich die Antifermentwirkung und die Fermentwirkung trennt und es ermöglicht, die Antifermentwirkung bei neutraler, die Pepsinwirkung bei saurer Reaktion vor sich gehen zu lassen.

Wie für die Fermente des Magens konnte ich auch für die Pankreasfermente den entsprechenden Beweis durchführen. Neben dem Trypsin findet sich im Pankreassaft auch ein Labferment. Über dieses Pankreas- oder Trypsinlab ist viel debattiert worden. Man hat seine Existenz häufig bestritten.

Pawlow war es natürlich von großer Wichtigkeit, seine Existenz über allen Zweifel zu erheben, wenn er seine These von der Identität der proteolytischen und der Labfermente als allgemein gültig verfechten wollte. *Pawlow* beobachtete nun, daß ganz frische Trypsinlösungen auch durchaus labende Wirkung entfalten, und zwar wieder in ganz parallelem Verhalten zum Trypsin. Bei der alkalischen Reaktion, bei der das Trypsin das Optimum seiner Wirkung entfaltet, kommt aber die Labwirkung nicht zur Geltung, weil das Casein der Milch dann verdaut wird, bevor es gelabt wird. Ändert man aber bis zu einem bestimmten Grade die Reaktion der Trypsinlösung, so läßt sich die Wirkung des Trypsinlabs leicht erkennen. Für diese Pankreasfermente konnte ich nun auch wiederum die parallele Einwirkung des Serums sicherstellen, das normale Pferdeserum enthält gleichmäßig Antifermente gegen beide Pankreasfermente.

Natürlich läßt sich ein so schwieriges Problem wie das hier erörterte nicht ohne weiteres nach einer Richtung hin entscheiden. Es lassen sich immer noch mannigfaltige Bedenken gegen die Identität beider Enzyme geltend machen, wie ich andrerseits auch hier nicht alles ausführen konnte, was zugunsten der Identität spricht. Das bedeutsame biologische Interesse der Frage liegt aber viel tiefer, als die vorläufig gestellte Frage ohne weiteres erkennen läßt. Wir werden sofort schildern, wie diese Untersuchungen uns auf eine ganz andere Grundlage der Betrachtung der Fundamente geführt haben. Wir haben damit einen prinzipiellen Standpunkt erreicht, der uns verbleibt, ganz unabhängig davon, wie die Einzelfrage zur Entscheidung kommt. Wir werden sehen, daß hier sich das Problem der spezifischen Wirkungen im Protoplasma aufrollt, wir werden zu Formulierungen über die Faktoren der Zellwirkungen gelangen.

Wenn man auch mit *Pawlow* annimmt, daß das Labferment und das Pepsinferment ein und dasselbe Ferment sind, so darf man doch nicht übersehen, daß die intensive Spaltung eines Eiweißkörpers, wie etwa des Hühnereiweißes, und die Labgerinnung der Milch zwei ganz verschiedene Vorgänge sind. Freilich so verschieden, wie sie auf den ersten Blick scheinen, sind die beiden Prozesse allerdings nicht. Namentlich durch *Hammarstens* ausgezeichnete Arbeiten weiß man, daß die Labung der Milch mit einer Veränderung des Caseins, des Haupteiweißkörpers der Milch, beginnt, einer Umwandlung, welche durchaus mit einer proteolytischen Spaltung vergleichbar ist. Jedenfalls hat aber die peptische und die Labfunktion ihr eigenes Gepräge. Besondere Bedingungen sind ihnen günstig, Alkalien und Säuren haben nicht genau den gleichen Einfluß auf die beiden Prozesse. Man muß sich also die Vorstellung bilden, daß das einheitliche Fermentmolekül die eine oder die andere Funktion unter verschiedenen Bedingungen besser bewältigen kann. Wenn das Ferment das Casein laben soll, so könnte das Milieu der Milch, in welchem der Eiweißkörper bei der Labung dem Ferment gegenübertritt, ein besonders geeignetes sein, die Verdauung des Hühnereiweißes geht wiederum durch das Pepsin am besten vor sich, wenn der Säuregrad der Lösung ein möglichst geeigneter ist, wenn die Salzkon-

zentration nicht zu groß, wenn nicht störende Substanzen in der Lösung vorhanden sind.

Man muß sich also klar machen, daß das Milieu, in welchem ein Ferment auf ein Substrat einwirkt, entscheidend ist für seine Wirkung. Unter der Fahne der Milieuforschung erhalten alle die zahllosen Untersuchungen der letzten Jahre ihr einheitliches Band, alle die Untersuchungen über die fördernden und hemmenden Einflüsse von chemischen Stoffen auf die Fermente. Man darf nie vergessen, daß an sich ganz harmlose Substanzen sehr intensiv Fermentwirkungen verstärken oder abschwächen können, z. B. das Kochsalz die Wirkung des diastatischen Speichelfermentes steigert. In der Zelle oder in den Drüsensekreten oder im Blute ändert sich nun mit dem Ablauf der Stoffwechselprozesse dauernd in gewissen Grenzen die chemische Zusammensetzung. Mit anderen Worten: Wenn ein Ferment wirkt, eine bestimmte Spaltung oder Oxydation stattfindet, so vermindert sich die Menge von einigen im Protoplasma vorhandenen Substanzen, die Menge anderer Stoffe nimmt zu. Damit bildet sich ein neuer Anfangszustand aus, das Milieu des Protoplasmas ändert sich und es ist möglich, daß eine neue Fermentwirkung, die erst in diesem neuen Milieu vor sich gehen kann, nun eingeleitet wird. So gelangen wir rein kausal zu dem Verständnis einer sehr zweckmäßigen Anordnung im Protoplasma und können uns nun vergegenwärtigen, welche Förderung der Erkenntnis wir durch diese Auffassungen gewinnen. Drei Punkte seien hervorgehoben:

1. Wenn tatsächlich durch das Milieu die eine Fermentwirkung ausgeschaltet und dafür eine andere eingeschaltet werden kann, so wird es überflüssig, für jede Wirkung ein besonderes Ferment vorauszusetzen. Dauernd mehrt sich die Zahl der Fermentwirkungen, die man in den Zellen entdeckt, und zwar zahllose Fermentwirkungen in einer und derselben Zelle. Und diese zahllosen Fermente sind nun nicht eine in sich abgeschlossene Gruppe; ihnen stehen wiederum die zahllosen Lysine, Toxine, Antitoxine etc. nahe. Da ist es natürlich eine erhebliche Vereinfachung, wenn wir nicht so zahllose Zellsubstanzen anzunehmen haben, wie uns Wirkungen bekannt werden. Einfacher ist es aber

2. wenn wir nicht eine streng räumliche Trennung der einzelnen Fermente in der Zelle verlangen müssen. Nochmals sei betont, daß eine solche Trennung bis zu einem gewissen Grade denkbar und wahrscheinlich ist. Aber einmal haben die hier obwaltenden Möglichkeiten ihre Grenzen und bei völligem Durchdenken des physiologischen Geschehens in einem derartigen System von Zellkammern stößt man doch auf Schwierigkeiten, wie die notwendige, geregelte, prompte Aufeinanderfolge der einzelnen Prozesse erfolgen könnte. Namentlich aber für die Körperflüssigkeiten ist diese ganze Vorstellung unmöglich, obwohl hier im übrigen für die Fermente ganz parallele Verhältnisse wie in den Zellen gegeben sind.

3. Macht die Berücksichtigung des Milieus die Fermentforschung weit zugänglicher. Anstatt nach der chemischen Konstitution von Substanzen zu suchen, die in so kleiner Menge und in so labiler Form vorhanden sind, daß sie jeder chemischen Methodik spotten, beschäftigt man sich in den letzten Jahren mit Untersuchungen über die Einwirkung der quantitativ analysierbaren Zellbestandteile auf die Wirksamkeit der Fermente. Dabei stellt sich immer mehr heraus, daß kaum etwas in der Zelle vor-

handen ist, was nicht ebenso wie für die Gesamtstruktur der Zelle auch für ihre Funktionen, insbesondere auch für die Fermentleistungen von Bedeutung ist. So führt die moderne Mikrobiologie wiederum zurück zur physiologischen Chemie, die sie ihren Zwecken dienstbar macht.

Während man über die chemische Zusammensetzung des Fermentmediums täglich mehr erfährt, ist die chemische Konstitution der Fermente noch völlig unbekannt. Die Gründe dafür haben wir eben schon angedeutet. Insofern hat die neuere Forschungsperiode auch hier aufklärend gewirkt, als wenigstens gewisse Vorurteile zu schwinden beginnen. Orientierte Forscher diskutieren nicht mehr die Frage, ob die Fermente zu der Gruppe der Eiweißkörper, Nukleoproteide etc. gehören. Das ist keine berechtigte Fragestellung, weil man nicht weiß, ob Eiweißkörpern, die Fermentwirkungen ausüben, nicht nur die Fermente in unwägbarer Menge beigemischt sind, ob nicht umgekehrt Fermente, die keine Eiweißreaktionen mehr geben, das nur deswegen nicht tun, weil ihre Menge kleiner ist als die Grenze der zur Verfügung stehenden chemischen Reaktionen.

Man kann die Sachlage aber noch weiter klären. Setzen wir einmal den Fall, daß für ein Fermentmolekül die chemische Konstitution so weit aufgeklärt ist, daß seine Identität mit einem Eiweißkörper, einem Kohlehydrat oder einem Polypeptid über allen Zweifel sichergestellt ist. Dann müßte erst die Hauptfrage beantwortet werden, nämlich erst ermittelt werden, welche Gruppierung im Fermentmolekül das Ausschlaggebende für die Fermentwirkung ist. Wie wir früher gesehen haben, daß bei dem Substrat der Fermentwirkungen ganz bestimmte Gruppierungen innerhalb des Moleküls entscheidend sind für die Angreifbarkeit durch Fermente, so wird auch eine bestimmte Anordnung im Fermentmolekül wesentlich für die Fermentwirkung sein, während Eigenschaften des Moleküls, die es z. B. zur Gruppe der Eiweißkörper zugesellen, für die Fermentfunktion des Moleküls bedeutungslos sein können.

So führen denn auch Untersuchungen über die basische und saure Natur der Enzyme, so großes Interesse sie auch beanspruchen können, keineswegs zu Aufklärungen über die eigentliche Fermentstruktur. Denn auch hier erfahren wir nicht, ob die Basen- und Säurenatur der Fermente eine spezielle Fermenteigenschaft der betreffenden Moleküle ist. Die ersten Erfahrungen in dieser Richtung habe ich gewonnen, indem ich untersuchte, ob durch Basen resp. Säuren die an Fibrin fixierten Fermente gelöst werden könnten. Es ergab sich, daß Pepsin und Lab des Magens durch Alkalien, aber nicht durch Säuren von den Fibrinflocken gelöst werden, so daß man sie dann aus der alkalischen Lösung gewinnen konnte, während das Trypsin den Flocken durch Säure entzogen wird und in der Säure gelöst nachgewiesen werden kann. Damit war der saure Charakter der Magenfermente und die basische Natur des Trypsins nachgewiesen, wobei ich aber auch sofort die eben diskutierte Einschränkung betonte. Diese Resultate sind nun in der allerletzten Zeit mit eleganter, physikalisch-chemischer Methodik von *L. Michaëlis* bestätigt und insofern erweitert worden, daß er für das Trypsin außer dem Säurecharakter auch noch den Basencharakter feststellte. Ein derartiges Janusgesicht eines Körpers, die Eigenschaft, gleichzeitig Säure und Base zu sein, ist uns nichts neues mehr, da für die Eiweißkörper und Aminosäuren ein derartiges Verhalten uns längst bekannt ist. *Leonor Michaëlis* fällte mit Colloiden die Fermente aus ihren Lösungen aus. Nun

gibt es Colloide, welche nur saure Körper adsorbieren, andere, die nur basische Substanzen an sich reißen. So zeigte sich, daß das Invertin und das Pepsin Säurecharakter besitzen, das Trypsin amphotere Natur hat. Diese Resultate konnte *Michaëlis* noch dadurch bestätigen, daß die Fermente auch im elektrischen Strome entsprechend wandern. Aber es muß nochmals nachdrücklich unterstrichen werden, daß wir vorläufig noch nicht wissen, ob die basische und saure Natur der Enzyme etwas mit der eigentlichen Konstitution der Enzyme zu tun hat.

Mit denselben Reserven, die wir uns eben auferlegt haben, gestatten auch Beobachtungen, die *Hata* neuerdings in meinem Laboratorium gemacht hat, einen gewissen Einblick in die chemische Konstitution der Fermente. Wenn man eine Fermentlösung mit Sublimat behandelt, so wird sie unwirksam. Man wird zunächst glauben, das Ferment werde dabei wie die Eiweißkörper der Lösung koaguliert und dauernd unwirksam. Das ist aber keineswegs der Fall. Entfernt man nämlich aus der Lösung das Quecksilber, indem man es entweder als Schwefelverbindung ausfällt oder in die nicht dissociierte Cyankaliumverbindung überführt, wodurch die Wirkung des Quecksilberjons ausgeschlossen wird, so wird das Ferment wieder wirksam. Berücksichtigt man außerdem die quantitativen Verhältnisse der Sublimateinwirkung, so ist es am wahrscheinlichsten, daß das Quecksilber mit den Fermenten unwirksame Salze bildet, aus denen die wirksamen Fermente wieder gewonnen werden können.

Um die Bedeutung des Milieus für die Fermentwirkung recht klarzustellen, mögen hier eine Reihe von Befunden der modernen Fermentforschung ihren Platz finden. Eisen- und Mangansalze befördern sehr energisch Oxydationsprozesse, *Bertrand* entdeckte, daß oxydierende Enzyme durch organisch gebundenes Mangan erheblich in ihrer Wirkung gefördert werden, *Euler* und *Bolin* fassen derartige Fermente direkt als Salze organischer Säuren auf. Chloride verstärken erheblich die Diastasewirkung. Kalksalze aktivieren die Vorstufe des Trypsins, das inaktive Zymogen zum aktiven Ferment, gallensaure Salze vermögen das gleiche gegenüber der Vorstufe des fettspaltenden Pankreasfermentes. Bis zu einem gewissen Grade gelang eine Art Analyse des Fermentmilieus. So konnte *Magnus* zeigen, daß in der Leber sich zwei Substanzen nebeneinander finden, welche für die fermentative Spaltung des Salicylamylesters notwendig sind. Von diesen Substanzen ist die eine nicht dialysabel und wird durch die Siedehitze zerstört. Man kann diesen Körper als das eigentliche Ferment ansehen. Jedenfalls aber wirkt dieses Ferment nur, wenn gleichzeitig die zweite Substanz, ein diffusibler, kochbeständiger Körper, vorhanden ist. Nun sollte man vermuten, daß dieses Coferment, wie man die diffusible Substanz des Fermentes auch genannt hat, immer dasselbe ist, ob das Ferment den Ester *a* oder den Ester *b* spaltet. Jedoch fand *Loewenhart*, daß das Coferment nur wirkt, wenn das Ferment auf den Salicylamylester, nicht aber, wenn es auf Äthylbutyrat gerichtet ist. *Buchner* und *Klatte* erkannten, daß das Gärungsferment der Hefezelle, die Zymase, in ihrer Tätigkeit durch eine organische Phosphorverbindung unterstützt wird, also durch einen Körper, der vielleicht in wesentlichen Punkten mit dem Lecithin Ähnlichkeiten aufweist.

Diesen Cofermenten und Aktivatoren steht nun eine Gruppe von Substanzen nahe, die man Kinasen nennt. Bekanntlich werden die Fer-

mente von den Zellen in inaktivem Zustand als sogenannte Zymogene oder Profermente gebildet. Nun weiß man längst, daß die Profermente durch unspezifische Stoffe, wie Säuren, in die aktive Fermentform umgewandelt werden können. *Pawlow* erkannte aber, daß auch hier Spezifität im Organismus vorhanden ist. Ebenso wie der Organismus für seine katalytischen Funktionen neben unspezifischen Katalysatoren, wie den Säuren, sich spezifischer Fermente bedient, so aktiviert er auch die spezifischen Zymogene in bestimmten Fällen durch spezifische Aktivatoren und erreicht dadurch eine größere Sicherheit in der Regulierung der Funktionen. *Pawlow* beobachtete, daß der Darmsaft in ausgesprochener Weise imstande ist, das Protrypsin des Pankreas zu aktivieren. Die Substanz im Darmsaft, welcher diese Fähigkeit zukommt, nannte er Enterokinase. Nach *Cohnheim* soll das Pankreas eine Substanz in den Kreislauf entsenden, welche die Zuckerzerstörung durch glykolytische Muskelfermente erheblich verstärken kann. Wo der Organismus mit einfachen Mitteln auskommen kann, bescheidet er sich und verzichtet auf komplizierte, spezifische Aktivatoren. Das Ferment der Brunnerschen Drüsen wird z. B. durch Salzsäure aktiviert. Diese Einrichtung ist sehr zweckmäßig, da das Ferment beim Übertritt des sauren Mageninhaltes in den Darm gerade aktiv wird, also in dem Zeitpunkt, in dem es in Funktion treten muß.

Der Regulation der Fermentleistuugen dienen nun ebenso wie die Kinasen und die Aktivatoren auch die Antifermente. So hat *Weinland* angenommen, daß die Magenschleimhaut nicht vom Magensaft verdaut wird, weil sie einen Hemmungsstoff gegen das Pepsin enthält. Ähnlich soll sich die Hautoberfläche der Darmparasiten verhalten. Solchen Antikörpern verdanken sie es, daß sie nicht durch die Darmfermente zerstört werden. Gegen verschiedene Fermente finden sich im normalen Blutserum Hemmungsstoffe mannigfaltiger Art. Einige von ihnen verhalten sich sehr ähnlich gegen die Fermente wie die Antitoxine gegen die Toxine. Der Parallelismus zwischen Antitoxinen und Antifermenten geht aber noch weiter. Es ist mehrfach gelungen (*Morgenroth, Schütze* u. a.), immunisatorisch Antifermente im Serum zu erzielen. Trotz dieser Parallelen ist es aber unmöglich, die landläufigen Schemata über die Beziehungen zwischen Antigenen und Antikörpern auf die Antifermente ohne weiteres zu übertragen. Wenn wir jetzt die hier obwaltenden Schwierigkeiten auseinandersetzen, so dürfen wir nicht verschweigen, daß auch die Vorstellungen über den Antitoxinmechanismus von den Erfahrungen über Antifermente aus der Revision bedürftig sind.

Wie allgemein bekannt ist, wird bei den Toxinen von der Mehrzahl der Forscher angenommen, daß das Toxin durch Vermittlung einer und derselben chemischen Konstitution oder — wie man sich auch ausdrückt — mit derselben Gruppe in Verbindung mit dem Antitoxin und mit dem Zellreceptor tritt. Danach wäre also bis zu einem gewissen Grade der Antikörper mit dem Substrat der Wirkung identisch, indem der Stoff der Zelle, an den sich das Toxin kettet, befähigt ist, unter Umständen zum Antikörper zu werden. Diese Anschauungen haben sich entwickelt beim Studium der Zellreceptoren, deren chemische Konstitution gänzlich unbekannt und vielleicht sehr kompliziert ist; sie versagen durchaus bei den Fermenten und Antifermenten, da die Fermente zum Teil auf verhältnismäßig einfache Substanzen einwirken. So gibt es Enzyme, welche

den Harnstoff spalten. Es genüge hier, darauf aufmerksam zu machen, daß es nicht angängig ist, das Substrat der Fermentwirkung mit den Antikörpern zu identifizieren. Wenn wir also nicht glauben, daß sich Ferment und Substrat verbindet wie Toxin und Antitoxin, so leugnen wir andrerseits nicht, daß vielleicht die Fermente sich erst mit ihren Substraten verbinden müssen, bevor sie die Substrate fermentativ beeinflussen. Das sind Grenzfragen, deren Diskussion unnötig ist, weil ihre chemischen und physikalischen Grundlagen noch nicht hinreichend gefestigt sind.

Im allgemeinen sind wir gewohnt, Fermente bei den Spaltungen und Oxydationen in Funktion zu sehen. Nun lehrt aber die Physiologie, daß meistens an den Stellen der Organismen, wo Spaltungen komplizierter Moleküle stattfinden, auch die großen Moleküle aus den Spaltungsprodukten aufgebaut werden. So bildet und zerlegt die Leber Glykogen und Fett, die Niere Hippursäure. In allen Organen des Organismus muß beim Wachstum Eiweiß gebildet werden, beim Hunger Eiweiß gespalten werden. Gibt es nun für diese Synthesen auch Fermente? Zunächst begegnete der Nachweis synthetisierender Enzyme großen Schwierigkeiten. Die Aufklärung ging aus von der physikalischen Chemie. Die physikalisch-chemische Betrachtung der Fermentreaktionen lehrte, daß es sich um Prozesse handelt, die nach dem sogenannten Massenwirkungsgesetz ablaufen und daher reversibel sein müssen. Es war daher anzunehmen, daß die Enzyme ein geeignetes Gemisch von Spaltungsprodukten synthetisch vereinigen würden. Das hat sich in der Tat gezeigt. Wirklich werden Ester durch esterspaltende Fermente aus den betreffenden Säuren und Alkoholen, durch die Laktase, das milchzuckerspaltende Ferment, ein Milchzucker aus Traubenzucker und Galaktose aufgebaut. Allerdings sind hier einige Besonderheiten zu beachten. Wenn man zum Beispiel Milchzucker durch Laktase spaltet und auf die Spaltungsprodukte wieder das Ferment wirken läßt, so erhält man nicht den Milchzucker, von dem man ausgegangen ist, sondern eine Substanz, die dem Milchzucker sehr nahe steht, die sogenannte Isomaltose.

Hier muß auch auf ein sehr bemerkenswertes Phänomen hingewiesen werden, welches vor einigen Jahren von *Beitzke* und *Neuberg* beobachtet worden ist.

Wenn man Kaninchen Emulsin subcutan injiziert, so enthält das Serum der Tiere nach einiger Zeit Antiemulsin, ist also imstande, die spaltende Fermentwirkung des Emulsins zu hemmen. Merkwürdigerweise hat dieses Serum außerdem eine direkte synthetische Funktion, wobei aus Traubenzucker ein komplexerer, dem Malzzucker nahestehender Zucker gebildet wird. Bisher stehen diese Beobachtungen noch vereinzelt da. Es wäre von großer Bedeutung, wenn sich ähnliche Phänomene öfter auffinden ließen. Ohne weiteres ist einzusehen, daß die bisherigen Anschauungen über das Wesen der Antifermente nicht genügen, derartige Befunde zu verstehen. Mit der fermentativen Synthese hat man Substanzen in Verbindung gebracht, welche man als Plasteine bezeichnet. Aus Eiweißspaltungsprodukten entstehen unter dem Einfluß von Magensaft oder Darmsaft koagulable Substanzen. Ob und inwieweit dabei aber eine Synthese von eiweißartigen Stoffen in Frage kommt, ist noch keineswegs sichergestellt.

Es geht wohl aus der bisherigen Darstellung mit Sicherheit hervor, daß die allgemeinen Grundlagen der biologischen Forschung durch den

Fortschritt der Fermentstudien wesentlich beeinflußt worden sind. Ebenso mächtig ist aber auch der nachhaltige Nutzen, den die Spezialgebiete der Physiologie und Pathologie aus dem Emporblühen der Fermentlehre gezogen haben. Viel umstritten war die Frage, ob der Magen ein fettspaltendes Ferment besitzt, bis sie durch *Boldyreff*, einen Schüler *Pawlows*, eine befriedigende Aufklärung gefunden hat. Es zeigte sich nämlich, daß sehr leicht durch den Pylorus Darminhalt und mit ihm die Fermente des Darminnern in den Magen übertreten können. Man braucht nur Öl in den Magen zu bringen, um zu beobachten, daß durch den Pylorus fettspaltendes und tryptisches Ferment in den Magen gelangt.

Ein anderer Streitpunkt, der seiner Klärung durch Fermentstudien näher gebracht wurde, ist das Problem der Eiweißresorption. Man hat lange darüber gestritten, ob das Eiweiß als solches in den Kreislauf gelangt, nachdem die Darmwand es aus den Spaltungsprodukten wieder rekonstruiert hat, oder ob die Bausteine direkt resorbiert werden. Bei dem Studium dieser Frage entdeckte *O. Cohnheim* ein Ferment in der Darmwand, welches die komplexeren Spaltungsprodukte der Eiweißkörper sehr leicht in die einfachen Aminosäuren zerlegt. Dieses Ferment, das er Erepsin genannt hat, scheint eine wesentliche Bedeutung für die vollkommene Aufspaltung des Eiweißes im Darmkanal zu haben.

Ebenso wie die Kenntnis der Magen-Darmfermente sich erweitert hat, hat man auch die Zell- und Organfermente immer besser kennen gelernt. So knüpft sich an *Buchners* Entdeckung der Zymase bereits eine große Literatur. Man hat mit *Buchners* Methode die Fermente der Mikroorganismen eingehend studiert, das Verfahren auch mit Nutzen bei der Untersuchung tierischer und pflanzlicher Gewebe verwertet. Allmählich scheint es auch zu gelingen, die Zwischenstufen bei der Vergärung des Traubenzuckers in Alkohol und Kohlensäure festzustellen, die Fermente dieser Prozesse nachzuweisen und so über diesen wichtigen Mechanismus Klarheit zu erhalten.

Kaum noch übersehen läßt sich die Summe von Arbeit, die im Anschluß an die Untersuchungen über Autolyse geleistet worden ist. Die fermentativen Umwandlungen der Eiweißkörper, der Nucleine, der Polypeptide, Purinbasen und der Harnsäure, die enzymatische Ammoniak- und Acetonbildung usw. usw. ist genau studiert worden. In der Arginase hat *Kossel* ein wichtiges Ferment entdeckt, welches aus dem Eiweißspaltungsprodukt, dem Arginin, Harnstoff abspaltet. Noch sehr im Fluß ist die Lehre von den Oxydationsfermenten. Auch hier sei an einem Beispiel gezeigt, wie die Fermentlehre in alle Fragen der Biologie eindringt. Nach Beobachtungen *Ostwalds* tritt nämlich eine intensive Steigerung des fermentativen Oxydationsvermögens ein, wenn Sperma- und Eiextrakte miteinander gemischt werden. Es scheint, als ob die eine Zellgruppe Aktivatoren für Oxydationsfermente der anderen Gruppe enthält.

Die Fermente scheinen auch eine wesentliche Bedeutung bei der Einwirkung der großen Energiequellen der Außenwelt auf die Zellprozesse zu haben. So steigert, wie namentlich *Neuberg* mitgeteilt hat, Radium die Fermenttätigkeit. Nach anderen grundlegenden Untersuchungen *Neubergs*, aber auch nach den wichtigen Arbeiten *Tappeiners* über die photodynamische Wirkung der fluoreszierenden Stoffe, besonders aber auch nach der hervorragenden Entdeckung *Hausmanns* über die photodynamische Wirkung

des Chlorophylls und einiger tierischer Farbstoffe dürfte auch das Licht der Sonne durch Vermittlung von Katalysatoren in den Dienst der Organismen treten.

In der Pathologie hat man durch Berücksichtigung der Fermente mannigfache Anregungen gewonnen. Nachdem ich gefunden hatte, daß bei der Phosphorvergiftung die veränderte Wirkung der Organfermente als gesteigerte Autolyse nachweisbar ist, hat man den Einfluß zahlreicher Gifte auf die Zellfermente studiert und erkannt, daß die Gifte anders auf die Organfermente als auf die Sekretfermente einwirken. So wird man auch annehmen müssen, daß bei den Stoffwechselerkrankungen, die ja den Intoxikationen nahestehen, Störungen der Organfermente beteiligt sind. Beim Carcinom haben namentlich *Neuberg* und *Blumenthal* über Abänderungen der normalen Fermentationen berichtet. Die von mir nachgewiesene spezifische Einstellung der proteolytischen Organfermente auf das Eiweiß des betreffenden Organs wurde gestört gefunden. Neben Eiweißautolyse wurde Eiweißheterolyse gefunden.

Müller und *Jochmann* haben die Fermente der Leukocyten und die im Serum dagegen enthaltenen Antifermente studiert und versuchen, den Fermenten diagnostische Bedeutung zu verschaffen, die Antifermente therapeutisch zu verwerten. *Friedrich Müller* hat erkannt, daß die Lösung des pneumonischen Exsudates durch proteolytische Fermente bewirkt wird.

Besonderes Interesse verdient eine Arbeit von *Brieger* und *Trebing*, wenn sich auch leider nicht alle an sie geknüpften Hoffnungen erfüllt haben. Die Autoren fanden in vielen Fällen von Carcinom den Antitrypsingehalt des Blutserums deutlich vermehrt. Für die Diagnose des Krebses läßt sich diese Erscheinung nicht verwerten, da sich bald herausgestellt hat, daß sie weder bei allen Carcinomfällen sich findet, noch auf den Krebs beschränkt ist. Es scheint, als ob die Reaktion sich häufig im Serum von Kachektischen findet. Derartige unspezifische Reaktionen scheinen immer mehr an Bedeutung zu gewinnen. Es ist daher vielleicht angebracht, darauf aufmerksam zu machen, daß man ähnliche Erscheinungen in der Immunitätslehre seit langer Zeit in großer Zahl kennt. Diese Phänomene lassen sich theoretisch verstehen. Da sich aber die meisten Forscher anscheinend den Zusammenhang der Dinge noch nicht klar gemacht haben, so erscheint es wünschenswert, mit einigen Worten auf diesen Punkt einzugehen.

Als die Antitoxine des Blutserums entdeckt waren, führte man ihre Entstehung sofort auf die von den Toxinen in den Zellen ausgelöste Reaktion zurück. Da naturgemäß in erster Linie die Entstehung der spezifischen Antikörper als Effekt der Zellreaktionen interessierte, so vernachlässigte man zunächst die a priori eigentlich vorauszusetzende Tatsache, daß bei der Produktion der Antikörper niemals nur der spezifische Körper ins Blut abgeschieden wird. Bei der Revolution in der Zelle, die zur Antitoxinbildung führt, werden große Anteile der Zelle zertrümmert, die Trümmer treten ins Serum über. Unter den Zellprodukten, die bei der Kachexie-Zellschädigung frei werden, findet man das Antitrypsin, dem andere Antifermente, wie z. B. der Antikörper gegen das Magenlab, durchaus nicht parallel gehen. Bei der Lues wiederum hat man mehr fettspaltendes Ferment neben der merkwürdigen Substanz, welche in der *Wassermann*schen Reaktion diagnostisch verwertet wird, im Serum gefunden. Biologisch sind

diese Substanzen nur als Zeichen der in einer bestimmten Richtung abgelaufenen Zellschädigung aufzufassen, diagnostisch kann jede Substanz im Blutserum Bedeutung haben, die konstant bei einer Krankheit sich findet, auch wenn sie mit dem Wesen der Krankheit keine direkten Beziehungen hat.

Viele neue Tatsachen auf dem Gebiete der Fermente und Antifermente verdanken ihre Aufdeckung der Anwendung neuer Methoden. Zum Schlusse werden wir daher auf methodische Fortschritte noch eingehen. Die Methoden der Fermentprüfung sind in den letzten Jahren zum Teil exakter, im wesentlichen aber sind sie bequemer geworden und ermöglichen daher die Anstellung umfangreicher Versuchsreihen. Gelernt hat die Fermentlehre viel von der Reagensglasmethodik, die im wesentlichen von *Ehrlich* und seiner Schule ausgebildet worden ist. So ist es denn auch kein Zufall, daß *Morgenroth* zuerst für das Lab eine einfache und doch hinreichend exakte Prüfungsmethode für die Bestimmung der Wirksamkeit des Labfermentes ausgearbeitet hat. Man stellt fest, wie stark man eine Labfermentlösung verdünnen kann, damit man noch ihre Labwirkung erkennt. Selbstverständlich müssen alle zu vergleichenden Proben gleiche Zeiten bei gleicher Temperatur gehalten werden, da diese beiden Faktoren die Reaktion beeinflussen. Die Fermentwirkung beruht eigentlich auf der Entstehung des Paracaseins aus dem Casein. Dieser Prozeß findet auch bei niederer Temperatur statt. *Morgenroth* hat nun ermittelt, daß man am genauesten arbeitet, wenn man das Lab zunächst im Eisschrank zirka 20 Stunden mit der Milch zusammenläßt und dann bei Brutschranktemperatur die Proben nur kurze Zeit hält. Die Brutschranktemperatur ist nur notwendig, um die Paracaseinkalkverbindung zur Ausfällung zu bringen.

Die Übelstände mannigfaltiger Art, welche sich bei der Anwendung des *Mettes*schen Verfahrens herausgestellt hatten, veranlaßten mich, ein neues Verfahren für die quantitative Bestimmung proteolytischer Enzyme auszuarbeiten. Eine Methode war nötig, bei der die Wertigkeit des Fermentes durch den Grad der Verdünnung gemessen wird, bei welcher das Ferment bei gegebener Temperatur und Zeit einen bestimmten Effekt verursacht. Denn nur so ist auszuschließen, daß das Milieu sich störend bemerkbar macht, weil man nur unter diesen Umständen lästige Substanzen durch Verdünnung ausschalten kann. Selbstverständlich läßt sich das Ziel auf zahlreichen Wegen erreichen. Da das Pepsin besonderes, praktisches Interesse beansprucht, habe ich vor allem ein Verfahren für die Prüfung des Pepsins durch *Solms* ausarbeiten lassen, welches ich wegen seiner großen Vorzüge für die allgemeine Anwendung im Laboratorium empfehlen kann.

Gerade für diagnostische Zwecke erscheint es wünschenswert, daß die einzelnen Autoren mit der gleichen Methode arbeiten, damit man sich über den Pepsingehalt des Magens ebenso schnell wie über die Acidität des Magensaftes verständigen kann. Die Methode beruht darauf, daß trübe Ricinlösungen durch Pepsin aufgeklärt werden; das Ricin ist leicht zugänglich, da es in einer für die Verdauungsversuche geeigneten Form von den Vereinigten Chemischen Werken in Charlottenburg billig in den Handel gebracht wird.

Mein sofort in der ersten Mitteilung ausgesprochener Plan, zu versuchen, inwieweit sich das Ricin durch andere Eiweißkörper ersetzen läßt, ist dann sehr bald von mir und anderen in die Tat umgesetzt worden.

Ich übergehe hier die von mir selbst in dieser Beziehung veröffentlichten Beobachtungen, will dagegen erwähnen, daß *Liebmann* das Eiereiweiß geprüft hat, *Fuld* das Edestin, *Groß* das Casein. Alle diese Verfahren haben ihre Vorzüge und ihre Mängel; bei allen wird bestimmt, bei welcher Fermentverdünnung das Eiweiß nicht mehr in ungelöster Form nachweisbar ist. Für die Trypsinbestimmung hat wohl am meisten die Caseinmethode in der Form Verbreitung gefunden, die *Fuld* ihr gegeben hat. Bei allen diesen Verfahren muß sorgfältig darauf geachtet werden, daß die zu beobachtenden Trübungen auch wirklich Eiweißtrübungen sind. Das kommt namentlich in Frage, wenn der Einfluß von Giften auf die Fermente geprüft wird.

Durch große Einfachheit zeichnet sich eine Methode der Trypsinprüfung aus, die in Anlehnung an die altbewährte *Fermi*sche Gelatinemethode von *Jochmann* und *Müller* ausgearbeitet worden ist. Tryptische Fermente verursachen auf alkalischen Serumplatten, wie man sie zu bakteriologischen Zwecken benutzt, eine Delle, wenn man die mit dem Trypsin beschickten Platten einige Zeit bei einigen 50° beläßt. Die Methode hat den großen Vorzug, nur sehr kleine Materialmengen zu beanspruchen. Mit ihr haben die Erfinder des Verfahrens die Leukocytenfermente eingehend studiert, ferner hat *Brieger* seine wichtigen Antifermentstudien mit dem Serumplattenverfahren durchgeführt. In Zukunft wird hoffentlich eine von *Abderhalden* benutzte Methode vielfach Verwertung in physiologischen Laboratorien finden können. *Abderhalden* benutzt zur Messung die Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes durch geeignete Substanzen, also ein Verfahren, welches bei den Kohlehydratfermenten altes Bürgerrecht genießt. So hat zum Beispiel ein Polypeptid, das Glycil-d-Alanin, eine andere spezifische Drehung als seine Komponenten und es gelingt unter Umständen durch einfache Polarisationsbestimmungen die Einwirkung des proteolytischen Fermentes zu messen.

Nur andeutungsweise berühren können wir eine Methode von *Sörensen*, welche durch ein Titrationsverfahren festzustellen sucht, wieviel freie Aminosäuren bei einer enzymatischen Einwirkung abgespalten worden sind.

Sehr bequem ist endlich und dabei durchaus zuverlässig eine von *Wohlgemuth* angegebene Methode, die Diastasewirkung quantitativ zu messen. *Wohlgemuth* bestimmt in Reihenversuchen, bis zu welcher Verdünnung bei Einwirkung des Fermentes auf Stärke noch unveränderte Stärke durch die Blaufärbung mit Jod nachweisbar ist. Auch dieses Verfahren entspricht den Anforderungen, welche in der Immunitätstechnik für Reagensglasversuche aufgestellt worden sind.

Das Gebiet, welches wir in dieser Vorlesung durchwandert haben, ist sehr groß. Es war daher nur möglich, klarzulegen, inwiefern die letzten Jahre die Erkenntnis dieser wichtigen Probleme erweitert und vertieft haben. Auch bei den neuesten Resultaten war Vollständigkeit der Darstellung unmöglich und auch die berührten Punkte konnten oft nur angedeutet werden. Der Zweck der Skizze wäre aber erfüllt, wenn vielen Lesern die hier zu erhaltende Belehrung nicht genügen und ihnen nach der Lektüre dieser Vorlesung ein eingehendes Studium des Themas an der Hand der Literatur und, wenn möglich, im Laboratorium wünschenswert erscheinen sollte.

---

3. VORLESUNG.

Komplementbindung als serodiagnostische Methode.

Von

J. Morgenroth und L. Halberstaedter,

Berlin.

Meine Herren! Seit längerer Zeit schon ist eine kleine Zahl serodiagnostischer Methoden zu einem wichtigen Besitz der medizinischen Wissenschaft und Praxis geworden, der nach den bisherigen Erfahrungen ein dauernder sein dürfte. Es sind — von den therapeutisch bewährten Antitoxinen abgesehen — drei Arten von Immunsubstanzen, welche hohe diagnostische Bedeutung erlangt haben, nämlich die Agglutinine, die bactericiden Amboceptoren und endlich die Präcipitine.

Der diagnostische Wert des Nachweises der Agglutinine im Blutserum bei Infektionskrankheiten ist heute wohl unbestritten; ausgehend von der *Gruber-Widal*schen Reaktion beim Typhus hat sich das Anwendungsgebiet der Methode auf verschiedene andere Infektionskrankheiten ausgedehnt, so auf die bacilläre Dysenterie, das Maltafieber, den Rotz; nicht bewährt hat sich die Methode bei der Diagnose der Tuberkulose.

Die Verwendung der bactericiden Antikörper ist ein unentbehrliches Hilfsmittel der Choleradiagnose geworden und hat in erheblichem Maße dazu beigetragen, dieselbe rascher, einfacher und vor allem sicherer zu gestalten. In der Regel wird hier so vorgegangen, daß mit den von Patienten oder Leichen gewonnenen choleraverdächtigen Bakterienkulturen unter Verwendung eines von Tieren stammenden Choleraimmunserums, wie es in den Laboratorien vorrätig gehalten wird, der *Pfeiffer*sche Versuch ausgeführt wird.

Was endlich die Präcipitinreaktion betrifft, so hat sich dieselbe in ausgedehntem Maße in der forensischen Praxis bewährt und findet umfangreiche Anwendung zur Identifizierung eiweißhaltiger Flüssigkeiten, speziell des Blutes verschiedener Tierarten. In ihrer Erscheinungsform nähert sich die Präcipitinreaktion der Agglutination, mit welcher sie nach der Annahme vieler Forscher (*Kraus* und *Paltauf* u. a.) wesensverwandt ist. Wie bei der Agglutinationsreaktion durch das Zusammenbringen einer Bakteriensuspension und des spezifischen, agglutininhaltigen Serums eine Ausfällung der Bakterien, die vorher gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilt waren, erfolgt, so tritt bei der Präcipitinreaktion ein unter Umständen

sehr erheblicher Niederschlag auf, wenn die präcipitable Substanz, die den Bakterien entsprechen würde, und das spezifische präcipitierende Serum, das Analogon des agglutinierenden Serums, zusammengebracht werden. Während bei der Präcipitation die beiden aufeinander einwirkenden Komponenten ursprünglich gelöst sind, der Niederschlag also als Reaktionsprodukt in einer vorher völlig klaren Flüssigkeit sich bildet, ist bei der Agglutination die eine der beiden Komponenten von Beginn an corpusculär, es findet also keine Änderung im Aggregatzustande statt, sondern eigentlich nur eine Änderung in der Verteilung der ungelösten Partikelchen, i. e. der Bakterienleiber. Der Übergang zwischen beiden Reaktionen, der auf ihre Verwandtschaft hinweist, wird dadurch hergestellt, daß — ein grundlegendes Phänomen, das zuerst von *Kraus* beobachtet wurde — in Lösung gegangene Bestandteile des Bakterienleibes durch spezifisches Serum in derselben Weise präcipitiert werden, wie die entsprechenden intakten Bakterienleiber der Agglutination durch das nämliche Serum unterliegen. Entsprechend dieser Verwandtschaft beider Reaktionen entwickelte sich auch die hier zu besprechende neue Methode der Komplementbindung im Anschluß an beide, um schließlich in einer höchst eigentümlichen Entwicklung sich völlig zu emanzipieren.

Es ist kaum möglich, Theorie und Praxis der Komplementbindung als Methode zur Diagnose der Syphilis und postsyphilitischer Erkrankungen mit Verständnis und Kritik zu übersehen, ohne zuvor ihre historische Entwicklung und ihren Zusammenhang mit den zunächst rein wissenschaftlichen Forschungen zu kennen, die von den Untersuchungen *Bordets* und *Gengous* ihren Ausgang nahmen.

Bevor wir an das eigentliche Thema herangehen, müssen wir die Grundbegriffe der spezifischen Hämolyse rekapitulieren, die in allen Fällen das maßgebende Reagens bildet.

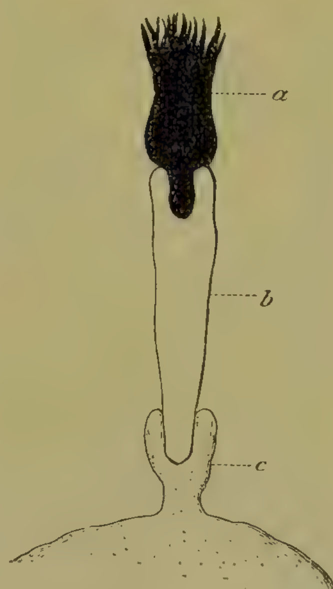
Unter Hämolyse verstehen wir die Trennung von Hämoglobin und Stroma der roten Blutkörperchen, die sich dadurch dokumentiert, daß das Hämoglobin sich in der Zwischenflüssigkeit löst und das normalerweise undurchsichtige, deckfarbene Blut in eine durchsichtige, lackfarbene Flüssigkeit umgewandelt wird. Diese Umwandlung kann bekanntlich durch verschiedene physikalische Einflüsse oder durch die Einwirkung bestimmter, chemisch definierter Substanzen (Blutgifte) ausgelöst werden. Seit längerer Zeit war es ferner bekannt, daß das Blutserum einer Tierspezies sehr häufig die Fähigkeit hat, auf die Blutkörperchen einer anderen Tierspezies hämolytisch zu wirken. *Bordet* konnte nun zeigen, daß es gelingt, diese normalerweise nur in geringem Grade vorhandene Fähigkeit künstlich um ein Bedeutendes zu steigern, wenn man ein Individuum der Spezies A durch Einverleibung von roten Blutkörperchen der Spezies B vorbehandelt. Diese Vorbehandlung kann durch subcutane, intraperitoneale oder intravenöse Injektionen von frischen Blutkörperchen der Spezies B erfolgen. Die so erzielte Steigerung der hämolytischen Fähigkeit des Serums A ist eine spezifische, da sie sich generell nur auf die roten Blutkörperchen der Spezies B erstreckt, während die hämolytische Kraft Blutkörperchen anderer Spezies gegenüber, gewisse, hier nicht zu besprechende Ausnahmen abgerechnet, unverändert geblieben ist.

Bordet konnte nun zunächst zeigen, daß ein auf diese Weise immunisatorisch erzeugtes, spezifisches hämolytisches Serum seine hämolytische

Fähigkeit durch halbstündiges Erwärmen auf 55° verliert, also inaktiviert wird, daß aber das inaktivierte Serum die hämolytische Wirkung wieder erlangt, wenn ihm nun ein frisches normales Serum zugefügt wird, das in der angewandten Menge allein nicht imstande ist, die betreffenden roten Blutkörperchen aufzulösen. Die Hämolyse beruht also auf dem Zusammenwirken zweier Substanzen, deren eine, durch Erwärmen zerstörbare, im normalen, frischen Serum vorhanden ist, während die andere, wärmebeständige, nur von dem vorbehandelten Tier geliefert wird, also den durch die Vorbehandlung immunisatorisch erzeugten spezifischen Bestandteil darstellt. Die thermolabile, unspezifische Komponente wird nach *Ehrlich* und *Morgenroth* Komplement, die thermostabile, spezifische Komponente Amboceptor genannt.

Der weitere Mechanismus bei den spezifischen hämolytischen Vorgängen ist durch die Arbeiten von *Ehrlich* und *Morgenroth* aufgeklärt worden. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen interessieren uns folgende Punkte. Wenn eine Aufschwemmung roter Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung mit dem für sie spezifischen hämolytischen Serum digeriert wird, so werden die spezifischen Amboceptoren von den roten Blutkörperchen gebunden und verschwinden auf diese Weise aus der umgebenden Flüssigkeit. Werden nämlich nachträglich Blutkörperchen und Flüssigkeit durch Zentrifugieren voneinander getrennt, so bewirkt Zusatz von Komplement zu den Blutkörperchen Hämolyse, während der Abguß bei Zusatz von Komplement und frischen Blutkörperchen unter denselben Bedingungen sich als unwirksam erweist. Die Bindung des Amboceptors an die roten Blutkörperchen bringt sonst keine Veränderung an denselben hervor, die auf andere Weise als durch den Eintritt der Hämolyse beim nachträglichen Zusatz von Komplement nachgewiesen werden könnte.

Fig. 1.



a Komplement. *b* Amboceptor. *c* Receptor des Blutkörperchens.

Im Gegensatz zum Amboceptor wird das Komplement von den roten Blutkörperchen allein nicht gebunden, wie sich aus Versuchen ergab, die analog den zur Demonstration der Amboceptorbindung angestellten ausgeführt wurden. Der Amboceptor spielt also die Rolle eines vermittelnden Zwischenkörpers zwischen Komplement und Blutkörperchen. Demnach kann man dem Amboceptor zwei Gruppen zuschreiben, eine haptophore, welche an einen entsprechenden Receptor des empfindlichen Blutkörperchens herantritt, und eine komplementophile, mit welcher sich das Komplement verbindet. Das Komplement wiederum besitzt eine haptophore Gruppe, welche sich an die komplementophile Gruppe des Amboceptors verankert, und eine „zymotoxische“ Gruppe, welche nun durch Vermittlung des Amboceptors die hämolytische Wirkung auf das rote Blutkörperchen entfalten kann. Folgendes bekannte Schema eines hämolytischen Systems zeigt übersichtlich diese Verhältnisse (Fig. 1).

Während also eine lebhafte Affinität zwischen den Blutkörperchen und den für sie spezifischen Amboceptoren besteht, ist die Verwandtschaft

zwischen Amboceptor und Komplement an sich gleich Null; wenn wir jedoch erst die Bindung des Amboceptors an das rote Blutkörperchen vor sich gehen lassen, so entsteht jetzt eine starke Avidität zwischen diesem und dem Komplement, so daß nunmehr die Bindung desselben erfolgt.

Ganz ähnliche Immunisierungsvorgänge, die in der Bildung spezifischer Amboceptoren, wie bei der Vorbehandlung der Tiere mit artfremdem Blut bestehen, spielen sich ab, wenn zur Vorbehandlung andere Körperzellen oder Bakterienaufschwemmungen benutzt werden. Auf diese Weise entstehen die spezifischen Cytolysine und Bakteriolysine. Alle Substanzen nun, welche imstande sind, im Tierkörper die Bildung solcher spezifischen Stoffe anzuregen, faßt man unter der allgemeinen Bezeichnung „Antigene“ zusammen, die durch sie hervorgerufenen Immunsubstanzen vom Charakter der Amboceptoren sind zu den „Antikörpern“ zu rechnen. Nicht nur Zellen können als Antigene wirken, sondern auch flüssige Substanzen: Sera, Eiereiweiß etc. Die Präcipitine, die in diesem letzteren Falle als Reaktionsprodukte entstehen, vereinigen sich, wie schon erwähnt, mit dem betreffenden Antigen zu einer unlöslichen, als Niederschlag ausfallenden Verbindung, dem spezifischen Präcipitat. Man vindiziert nach dem Vorgang von *Gengou* auch diesem Präcipitin Amboceptorcharakter. Immer nämlich zeigt sich, daß zwischen dem Antigen und dem für dieses spezifischen Antikörper von Amboceptorencharakter eine lebhafte Affinität besteht und daß in dem Moment, wo diese Affinität zu einer Bindung zwischen Antigen und Antikörper geführt hat, hinzugefügtes Komplement gebunden wird. In der spezifischen Hämolyse, wie wir sie oben ausführlicher auseinandergesetzt haben, haben wir also nur ein Beispiel vor uns, daß Antigen + Antikörper Komplement bindet.

Da wir das Phänomen der Hämolyse im Reagenzglase ohne weitere Hilfsmittel erkennen können, so haben wir andrerseits in der Kombination von Blutkörperchen mit ihrem spezifischen Amboceptor ein ausgezeichnetes und feines Reagens auf das Vorhandensein von Komplement. Bringen wir nämlich ein solches Blutkörperchen-Amboceptorgemisch mit der auf Komplementgehalt zu untersuchenden Flüssigkeit in Thermostaten bei 37° zusammen, so zeigt uns der Eintritt der Hämolyse das Vorhandensein, das Ausbleiben der Hämolyse das Fehlen von Komplement an. Auf diese Weise bekämen wir auch Aufschluß darüber, ob aus einer zunächst sicher komplementhaltigen Flüssigkeit das Komplement durch irgend einen Prozeß gebunden worden ist, zum Beispiel dadurch, daß in dieser Flüssigkeit ein Antigen — Antikörpergemisch in dem oben erwähnten Sinne vorhanden gewesen ist.

Bordet benutzte dieses Verfahren zum Nachweis der Komplementbindung durch ein Gemisch von Choleravibrionen und Serum von mit Cholera vorbehandelten Kaninchen. Bei diesem klassischen Versuch wurden Choleravibrionen (Antigen), inaktiviertes Serum eines gegen Choleravibrionen immunisierten Kaninchens (Antikörper) zusammen mit frischem Meerschweinchenserum (Komplement) 1 Stunde bei 37° gehalten und nun rote Blutkörperchen und spezifischer hämolytischer Amboceptor zugefügt. In diesem Versuch trat keine Hämolyse ein, das heißt, das Komplement mußte von dem Gemisch: Choleravibrionen-Choleraimmunserum bereits gebunden gewesen sein. Zum Beweis, daß es sich hierbei um eine spezifische Kom-

plementbindung handle, stellte *Bordet* zwei Kontrollversuche an, und zwar brachte er einmal das Komplement zunächst mit einem Gemisch von Choleravibrionen und normalem, der spezifischen Antikörper gegen Choleravibrionen entbehrendem Kaninchenserum, in dem anderen Kontrollversuch mit Choleraimmunserum, aber ohne Choleravibrionen zusammen. In beiden Kontrollversuchen trat bei nachträglichem Zusatz von roten Blutkörperchen und spezifischem, hämolytischem Amboceptor Hämolyse auf, das heißt, das Komplement war noch verfügbar, war noch nicht gebunden. Mit Hilfe dieser Methode war es also möglich, einerseits den Nachweis von Choleravibrionen zu führen, wenn man von einem sicheren Choleraimmunserum ausging, andrerseits in einem unbekannten Serum Choleraantikörper nachzuweisen, wenn man eine sichere Reinkultur von Choleravibrionen benutzte.

In derselben Weise können wir eine Komplementbindung erzielen, wenn wir eines der anderen oben angeführten Antigene und ein gegen dieses spezifische Antikörper enthaltendes Serum benutzen, zum Beispiel Hühnereiweiß und das Serum eines mit Hühnereiweiß vorbehandelten Kaninchens. Die große Schärfe, mit der auf diese spezifische Weise noch geringe Spuren eines bestimmten Eiweißes nachgewiesen werden können, führte zum Ausbau einer Methode für den forensischen Blutnachweis durch *Neisser* und *Sachs*, welche sich als empfindlicher erwies als das bisher übliche Verfahren der Präcipitation.

Einen weiteren und sehr wichtigen Fortschritt bedeutete der von *Wassermann* und *Bruck* geführte Nachweis, daß auch gelöste Bestandteile von Mikroorganismen als Antigene fungieren können und daß es mit der Methode der Komplementbindung gelingt, in Organextrakten und Körpersäften sowohl gelöste Bestandteile pathogener Mikroorganismen als auch spezifische Immunkörper gegen dieselben nachzuweisen. Zunächst ist die Methode der Komplementbindung in dem angedeuteten Sinne von *Wassermann* und *Bruck* bei Typhus, Meningitis und Tuberkulose angewandt und dann versucht worden, dieselbe auch für die Syphilisdiagnose nutzbar zu machen. Die Möglichkeit, auch bei der Syphilis in dem angegebenen Sinne zu arbeiten, trotzdem es nicht gelingt, den Erreger in Reinkultur darzustellen, war dadurch gegeben, daß auch die gelösten Substanzen der Krankheitserreger als Antigen benutzt werden konnten, daß also in Ermanglung einer Spirochätenkultur auch der Extrakt aus einem syphilitischen Organ verwandt werden konnte, in welchem ja spezifisch wirkende Substanzen aus den Spirochäten in Lösung gehen können. Es wurde zunächst von *Wassermann, Neisser* und *Bruck* versucht, durch Injektion derartiger Organextrakte bei Affen die Bildung spezifischer syphilitischer Antikörper anzuregen. Das Serum derartig vorbehandelter Tiere wurde nun mit Extrakten aus syphilitischen Krankheitsprodukten, respektive Organen syphilitischer Foeten zusammengebracht, und es zeigte sich in der Tat, daß dieses Gemisch imstande war, Komplement zu binden. Auf Grund dieser Tatsache im Verein mit den Ergebnissen zugehöriger Kontrollversuche wurde geschlossen, daß durch die Injektion der syphilitischen Extrakte (Antigene) bei den Affen spezifische Antikörper gebildet wurden. Aus einer großen Reihe von Tierversuchen, die in dieser Richtung unternommen wurden, schien hervorzugehen, „daß es sich hierbei mit Sicherheit um eine spezifische Reaktion auf luetisches Material beziehungsweise deren Antistoffe handelt".

Nachdem die Tierexperimente in befriedigender Weise ausgefallen waren, wurden von *Wassermann, Neisser, Bruck* und *Schucht* Versuche gemacht, dahingehend, mit Hilfe sicherer syphilitischer Organextrakte (Antigen) im Blutserum syphilitischer Menschen Antikörper, ferner mit antikörperhaltigem Affenserum im Blutkörperchenextrakt von Syphilitikern Antigen nachzuweisen und es wurden auch schon eine Reihe von Lumbalflüssigkeiten und Seren von Paralytikern und Tabikern in diesem Sinne untersucht. Wenn auch die damals gewonnenen Resultate noch nicht an die heute erzielten heranreichen, so war doch im Prinzip bereits gezeigt, daß es möglich ist, mit Hilfe der Komplementbindungsmethode eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis zu erzielen.

Das Wesen der Reaktion erschien vorläufig noch sehr einfach und klar: Im Blutserum eines Syphilitikers entstehen spezifische Antikörper gegen die Syphilisspirochäte, während im Extrakt aus syphilitischen Krankheitsprodukten gelöste Substanzen der Spirochäten vorhanden sind; beide zusammen haben die Fähigkeit, in spezifischer Weise Komplement zu binden, genau so, wie andere füreinander spezifische Antigene und Antikörper. In kurzer Zeit lag eine sehr reichliche Literatur vor, welche sich einerseits mit der klinischen Erprobung der neuen Methode, andrerseits mit dem Wesen der Reaktion selbst beschäftigte. Hierbei ist nun eine höchst eigenartige und interessante Erscheinung zu verfolgen, wie sie wohl in der Geschichte der Immunitätslehre einzig dasteht. Während nämlich durch fortgesetzte klinische Untersuchungen sich die Brauchbarkeit der Methode für praktisch-diagnostische Zwecke immer mehr erwies, ergab sich gleichzeitig durch weitere Analyse des Wesens der Reaktion, daß die theoretischen Grundlagen, auf denen sie aufgebaut war, nicht zu Recht bestanden. So zeigte sich zunächst durch Untersuchungen von *Levaditi* und *Marie, Michaelis, Fleischmann, Braun* und *Weil*, daß die Reaktion prinzipiell auch erzeugt werden könne, wenn das Syphilitikerserum mit Extrakten aus normalen Organen zusammengebracht wurde, oder wenn Extrakte aus Tumoren *(Braun* und *Weil)* verwandt wurden. Durch diese Untersuchungen war bewiesen, daß die Reaktion nicht an ein spezifisches syphilitisches „Antigen“ gebunden war und daß beim Zustandekommen derselben wenigstens bezüglich des als Antigen verwandten Extraktes die Syphilisspirochäte oder Stoffwechselprodukte derselben keine Rolle spielen können oder wenigstens keine Rolle zu spielen brauchen. Mit der Konstatierung dieser Tatsache wurde nicht nur die bis dahin herrschende Theorie der Reaktion erschüttert, sondern auch dem „Antigen“nachweis in Blutkörperchenextrakten von Patienten mit Hilfe von Syphilisserum (Antikörper) jede Beweiskraft entzogen. Ein weiterer Beweis dafür, daß es sich nicht um spezifische Antigene in dem oben ausgeführten Sinne handeln könne, ergab sich daraus, daß zur Anstellung der Reaktion auch alkoholische Extrakte benutzt werden können. Die in Betracht kommenden Stoffe mußten also alkohollöslich sein, eine Eigenschaft, die den echten Antigenen im allgemeinen fehlt *(Wassermann, Porges* und *Meier, Landsteiner, Müller* und *Pötzl, Levaditi* und *Yamanouchi)*. Ferner spricht die von *Morgenroth* und *Halberstaedter* beobachtete Tatsache, daß die zur Verwendung gelangenden Extrakte auf 100° erhitzt werden können, ohne ihre Wirksamkeit zu verlieren, gegen die Antigennatur der im Extrakt befindlichen Stoffe. Bei den Versuchen mit alkoholischen Extrakten zeigte

sich weiterhin, ebenso wie bei den wässerigen Extrakten, daß nicht nur solche aus syphilitischen Organen, sondern auch solche aus normalen Menschen- oder Tierorganen verwendbar waren; speziell ergaben die zuerst von *Landsteiner* benutzten alkoholischen Extrakte aus normalen Meerschweinchenherzen ausgezeichnete Resultate. Diese Tatsache legte den Gedanken nahe, daß dem Lecithin als einem alkohollöslichen, im Herzmuskel reichlich vorhandenen Körper die Rolle des im Extrakt wirksamen Stoffes zuzuschreiben sei. In der Tat ergaben die Versuche von *Wassermann, Porges* und *Meier,* daß die Organextrakte durch eine Lecithinemulsion ersetzt werden können. Nach diesen Ergebnissen war man immer mehr von dem der Reaktion zugrunde liegenden Ausgangsgedanken entfernt, um so mehr, als sich außer dem Lecithin noch andere absolut unspezifische Substanzen als prinzipiell wirksam herausstellten, vor allem glykochol- und taurocholsaures Natron *(Levaditi* und *Yamanouchi)*, Cholestearin und Vaseline *(Fleischmann)* und neuerdings ölsaures Natron *(Sachs* und *Altmann).*

Eine Tatsache aber blieb immer noch bestehen, daß nämlich die Reaktion vorläufig nur nachgewiesen werden konnte, wenn Syphilitikerserum zur Verwendung kam, dagegen ausblieb, wenn es sich um ein normales Serum handelte, ganz gleichgültig, ob die Reaktion mit Extrakten aus syphilitischen oder aus normalen Organen respektive Lösungen der oben angegebenen Stoffe angestellt wurde. Es bestand also immer noch die Möglichkeit, daß es sich um eine Spezifizität wenigstens in dem Sinne handle, daß nur unter dem Einfluß der Syphilis im Serum Stoffe auftreten, welche zusammen mit den oben erwähnten Extrakten die Reaktion ergeben. Obwohl auch in diesem Punkte einige Beobachtungen gemacht wurden, welche dieser Ansicht zu widersprechen scheinen, wird doch die praktische Anwendbarkeit der Reaktion dadurch nicht beeinträchtigt. Zunächst zeigte sich, daß sehr häufig das Serum nichtsyphilitischer Affen und Kaninchen dieselbe Reaktion ergab wie Syphilitikerserum, wodurch diese Tiere als Versuchstiere zum Studium der Reaktion nach künstlicher Vorbehandlung oder Infektion mit Syphilis ausgeschaltet werden. Aus demselben Grunde sind wohl auch die positiven Reaktionen, die *Landsteiner, Müller* und *Poetzl* bei dourineinfizierten Kaninchen fanden, nicht als absolut beweisend anzusehen. Nun ergab sich auch bei fortgesetzter Prüfung der Methode an menschlichen Seren, daß auch bei Bestehen respektive nach Überstehen anderer Erkrankungen im Serum Stoffe auftreten können, welche mit den für die Syphilisuntersuchung verwandten Extrakten Komplement binden. Zunächst wurde diese Tatsache für die Framboesia tropica festgestellt *(Bruck, Hoffmann* und *Blumenthal),* was bei der großen Verwandtschaft, die zwischen dieser Krankheit und der Syphilis besteht, nicht wundernimmt. Auffallender war schon die Konstatierung der Tatsache, daß das Serum von Leprösen die Reaktion geben könne *(Eitner, Wechselmann* und *Meier)* und daß auch das Serum von Malariakranken sich in ähnlicher Weise verhält *(Much).* Wenn auch die bisher erwähnten Krankheiten differentialdiagnostisch für uns kaum in Betracht kommen, so mußte dennoch durch die Tatsache, daß außer der Syphilis noch andere Krankheiten die Reaktion verursachen können, die strenge Spezifizität derselben im Sinne der Immunitätslehre fraglich erscheinen. Ein größeres Interesse auch in bezug auf rein klinisch-diagnostische Zwecke beanspruchten

die von *Much* und *Eichelberg* an Scharlachkranken vorgenommenen Untersuchungen. *Much* und *Eichelberg* fanden bei 40% der von ihnen untersuchten Scharlachkranken bei Verwendung von wässerigem Extrakt aus syphilitischer Leber eine mehr oder weniger ausgesprochene Komplementbindung. Eine große Anzahl von Nachuntersuchern konnten die Befunde von *Much* und *Eichelberg* nicht bestätigen, dagegen ging aus den Untersuchungen von *Halberstaedter, Müller* und *Reiche* hervor, daß es tatsächlich unter Umständen gelingt, mit Serum von Scharlachkranken eine Reaktion zu erzielen, welche sich nicht von der syphilitischer Sera unterscheidet. Aus den Untersuchungen ergab sich aber gleichzeitig, daß nicht alle für die Syphilisdiagnose brauchbaren Extrakte die Reaktion mit Scharlachseren gaben, sondern daß nur verhältnismäßig selten solche auch mit Scharlachserum reagierende Extrakte gefunden werden. Diese Tatsache ist deswegen von Wichtigkeit, weil sie beweist, daß die bei Scharlach im Serum auftretenden Substanzen andere sein müssen als die unter der Einwirkung der Syphilis entstehenden und daß auch die in den Extrakten vorhandenen Stoffe, welche mit Scharlachserum die Reaktion ergeben, von den für die Syphilisreaktion in Betracht kommenden verschieden sein müssen. Die für die Syphilisreaktion notwendigen Substanzen sind in fast allen Extrakten aus syphilitischen Lebern und in vielen Extrakten aus normalen Organen enthalten, die für die Scharlachreaktion notwendigen nur in vereinzelten dieser Extrakte. Es ist möglich, daß auch bei dem Zustandekommen der Reaktion bei anderen Krankheiten sowohl die Stoffe im Serum wie im Extrakt verschieden sind von den bei der Syphilisreaktion beteiligten und daß eine tatsächlich vorhandene absolute klinische Spezifizität der Reaktion dadurch verdeckt wird, daß die meisten Extrakte ein Gemisch aus den verschiedenen Stoffen enthalten.

Zusammenfassend können wir über das Wesen der Reaktion vorläufig nur folgendes sagen. Unter der Einwirkung der Syphilis treten im Serum Stoffe auf, resp. werden bereits vorhandene Stoffe reichlich vermehrt, über deren eigentliche Natur wir zurzeit noch nichts wissen und die wir mit A bezeichnen wollen. In den für die Reaktion verwandten Extrakten ist ein Stoff X vorhanden, der sicherlich kein echtes Antigen in engerem Sinne ist, der alkohollöslich und hitzebeständig ist und dem die Eigenschaft zukommt, mit dem im Serum auftretenden Stoff A zusammen Komplement zu binden. Bei Scharlach tritt im Serum eine Substanz B auf, welche mit einer Substanz Y des Extraktes zusammen Komplement bindet, und ebenso könnte eine Substanz C mit einer Substanz Z Komplement binden. In allen für die Syphilisreaktion benutzten Extrakten ist die Substanz X reichlich oder weniger reichlich vorhanden, die Substanz Y zum Beispiel kann ganz fehlen oder nur in sehr geringem Maße vorhanden sein, dann reagiert dieser Extrakt nur mit Syphilisserum, oder die Substanz Y ist genügend reichlich vorhanden, dann reagiert der Extrakt auch mit Scharlach. Ein Mittel, die in Betracht kommenden Substanzen der Extrakte zu isolieren, haben wir noch nicht.

Über die im Serum enthaltenen Stoffe, welche die Reaktion bedingen, ist bisher nur sehr wenig bekannt. Einen Versuch, der Bestimmung der in Betracht kommenden Substanzen etwas näher zu kommen, unternahmen *Levaditi* und *Yamanouchi*, welche angeben, daß auch die im

Serum, enthaltene Komponente ebenso wie die Extraktkomponente alkohollöslich sei. Weitere Versuchsergebnisse in dieser Richtung fehlen aber noch vollständig.

Eine Beobachtung, welche den erheblichen Einfluß geringer Schwankungen der chemischen Reaktion auf das Zustandekommen der Komplementbindung zeigt, machten *Sachs* und *Altmann*. Aus den Versuchen dieser Autoren geht hervor, daß es gelingt, durch einen Zusatz von $^1/_{1000}$ bis $^1/_{3200}$ Normalnatronlauge zum Gesamtvolumen das Eintreten einer positiven Reaktion bei Verwendung sonst sehr stark reagierender Sera vollständig aufzuheben. Umgekehrt gelang es bei Verwendung von syphilitischen, aber negativ reagierenden Seren durch Zusatz von $^1/_{1000}$ bis $^1/_{2000}$ Normalsalzsäure zum Gesamtvolumen, eine mehr oder weniger stark positive Reaktion zu erzielen. Die Verminderung der Alkaleszenz allein bewirkt aber noch nicht das Zustandekommen der Reaktion, da Zusatz von Salzsäure zu normalen Seren keine positive Reaktion veranlaßte. Auf einer Änderung der Alkaleszenz beruht möglicherweise die ebenfalls von *Sachs* und *Altmann* gemachte Beobachtung, daß manche syphilitische Sera in aktivem Zustande positiv, inaktiviert dagegen negativ reagieren, da nach den Untersuchungen von *v. Liebermann* durch das Inaktivieren die Hydroxylionen des Serums bedeutend vermehrt werden. Nach unseren Untersuchungen reagieren dieselben Sera in der Tat häufig aktiv stärker als inaktiviert, in einigen Fällen erzielten wir aber mit aktiven Seren positive Reaktionen, wo weder durch die Anamnese noch durch die klinische Beobachtung der geringste Anhaltspunkt für eine bestehende Syphilis gegeben war.

Die Darstellung der Entwicklung dieses Gebietes lehrt, daß die Reaktion, die zunächst in unlösbarem Zusammenhang mit der Komplementbindung durch Antigen und spezifische Antikörper zu stehen schien, etwas Neuartiges, in seinem Wesen Unbekanntes darstellt, daß aber in praktischer Hinsicht eine sehr weitgehende Spezifizität derselben vorhanden ist. Wir glauben nicht, daß es überflüssig war, die Genese der Reaktion zu erörtern, da dieselbe nur aus dieser heraus verstanden werden kann.

Die Technik der Reaktion gestaltet sich folgendermaßen:

Für die Ausführung der Reaktion brauchen wir:

1. ein hämolytisches System,
2. Extrakte aus syphilitischen oder normalen Organen,
3. Sera oder Cerebrospinalflüssigkeiten von syphilitischen und nichtsyphilitischen Menschen beziehungsweise von Patienten mit Tabes und Paralyse.

Als hämolytisches System können wir die Blutkörperchen irgend einer beliebigen Tierart benutzen, gegen die wir uns durch Vorbehandlung eines Kaninchens einen wirksamen hämolytischen Amboceptor herstellen und zur Komplettierung des Systems ein beliebiges frisches Serum verwenden, welches an sich für die angewandten Blutkörperchen nicht hämolytisch ist. Von *Wassermann* sind für die Anstellung der Reaktion Hammelblutkörperchen benutzt worden und diese oder Ziegenblutkörperchen werden auch jetzt noch fast ausschließlich zu diesem Zwecke verwandt. Die Entnahme des Blutes geschieht mittelst einer Aderlaßkanüle aus der

Vena jugularis des Hammels oder der Ziege. Das Blut wird in einem sterilen Erlenmeyerkolben aufgefangen, in welchem sich Glasperlen oder geglühte Eisenspäne befinden, und durch kräftiges Schütteln defibriniert. Das auf diese Weise defibrinierte Blut wird dann in sterile kleine Fläschchen abgefüllt und kann dann mehrere Tage in Eiswasser — also bei Null Grad — aufbewahrt werden. Zur Ausführung hämolytischer Versuche sowie zur Anstellung der Reaktion werden die Blutkörperchen durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung vom Serum befreit und dann in 5⁰/₀iger Aufschwemmung verwendet.

Zur Erzeugung eines hämolytischen Amboceptors behandeln wir ein kräftiges Kaninchen mit frischem Ziegenblut respektive Hammelblut vor, indem wir ihm zweimal im Abstande von 5—7 Tagen je eine Injektion von 5 cm^3 frisch gewonnenen, defibrinierten Ziegen- respektive Hammelblutes in die Ohrvene machen, oder indem wir in derselben Weise intraperitoneale Injektionen vornehmen. Zur intravenösen Injektion wird ein Ohrrand von Haaren befreit, die Randvene durch Betupfen des Ohrs mit heißem Wasser oder Xylol und Kompression nahe der Ohrwurzel zur Schwellung gebracht, die nicht zu dicke Kanüle einer mit Blut gefüllten Spritze in die Vene eingestochen; nach Aufhebung der Kompression wird langsam das Blut injiziert. Es ist zur Verhütung von Luftembolie darauf zu achten, daß keine Luftblasen in der Spritze sind. Die intraperitoneale Injektion wird so vorgenommen, daß ein Gehilfe das Tier mit den Hinterbeinen nach oben hält und an den Vorderbeinen nach unten zieht, die Injektion erfolgt in der Mittellinie, brustwärts von der Blase. Fünf bis sieben Tage nach der letzten Injektion wird das Tier entblutet, indem man ihm die Carotiden oder die Schenkelarterien durchschneidet. Das Blut wird in sterilen Zylindergläsern aufgefangen und bei schräger Stellung der Gläser im Eisschrank aufbewahrt. Am nächsten Tage kann das ausgepreßte Serum abgegossen und zur Befreiung von etwa noch in demselben suspendierten Blutköperchen zentrifugiert werden. Das klare Serum wird nun in sterile, mit Wattepfropfen versehene Reagenzgläser gefüllt, im Wasserbade eine halbe Stunde auf 56⁰ erhitzt (inaktiviert) und kann dann im Eisschrank oder gefroren im Kälteapparat „Frigo“ längere Zeit aufbewahrt werden.

Als Komplement wird frischgewonnenes Serum normaler Meerschweinchen benutzt. Das Serum wird in derselben Weise erhalten, wie es oben bei der Gewinnung des Kaninchenserums beschrieben worden ist. Wird das Serum sehr schnell gebraucht, so kann der Blutkuchen, nachdem das Blut völlig geronnen ist, mit einer Platinnadel von der Glaswand abgestochen und das Gefäß sodann in den Thermostaten von 37⁰ gestellt werden. Nach etwa 30 Minuten hat sich dann bereits eine große Menge Serum abgepreßt, das durch Zentrifugieren klar erhalten werden kann und sofort benutzbar ist. Das Komplement ist sehr labil und wird nach kurzer Zeit auch im Eisschrank zerstört. Es empfiehlt sich daher, das Komplement nur frisch zu benutzen oder bei regelmäßigem Bedarf es in dem von *Morgenroth* angegebenenen „Frigo“ eingefroren aufzubewahren, wobei es monatelang unverändert haltbar bleibt. Zur Komplettierung des hämolytischen Systems werden gewöhnlich 0·1 cm^3 des Meerschweinchenserums benutzt.

Die Auswertung des in der oben angegebenen Weise hergestellten hämolytischen Kaninchenamboceptors geschieht in folgender Weise: Wir stellen uns von dem inaktivierten Serum einige Kubikzentimeter einer zehnfachen, einer hundertfachen und einer tausendfachen Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung her und füllen von jeder Verdünnung 1·0, 0·5, 0·25 *cm*³ in je ein Reagenzgläschen, so daß wir eine fortlaufende Reihe mit fallenden Mengen Serum von 0·1 bis 0·00025 haben. In alle diese Röhrchen kommen 0·1 *cm*³ des frischen Meerschweinchenserums und 1·0 *cm*³ der 5%igen Aufschwemmung von Ziegenblutkörperchen. Zur Kontrolle wird ein Röhrchen nur mit Meerschweinchenserum und Blutkörperchen, ein zweites nur mit der Blutkörperchenaufschwemmung beschickt. In allen Röhrchen wird durch vorheriges Einfüllen von entsprechenden Mengen physiologischer Kochsalzlöung ein und dasselbe Gesamtvolumen hergestellt. Nach Umschütteln kommen die Röhrchen auf zwei Stunden in den Thermostaten von 37°, dann in den Eisschrank; der Ausfall des Versuches wird am nächsten Tage abgelesen. Die Menge des hämolytischen amboceptorhaltigen Serums, welche noch genügend war, um vollständige Hämolyse zu erzeugen, bezeichnen wir als die einfach komplett lösende Dosis. Das folgende Protokoll illustriert diese Verhältnisse:

	Amboceptor	Komplement	Kochsalz	Hämolyse
1.	1·0 $^1/_{10}$	0·1	0	komplett
2.	0·5 $^1/_{10}$	0·1	0·5	"
3.	0·25 $^1/_{10}$	0·1	0·75	"
4.	1·0 $^1/_{100}$	0·1	0	"
5.	0·5 $^1/_{100}$	0·1	0·5	"
6.	0·25 $^1/_{100}$	0·1	0·75	"
7.	1·0 $^1/_{1000}$	0·1	0	"
8.	0·5 $^1/_{1000}$	0·1	0·5	wenig
9.	0·25 $^1/_{1000}$	0·1	0·75	Spur
10.	0	0·1	1·0	0
11.	0	0	1·1	0

Die einfach komplettlösende Dosis liegt in diesem Falle bei 1·0 der $^1/_{1000}$-Verdünnung.

Zur Gewinnung des zu untersuchenden Patientenserums müssen wir dem betreffenden Kranken etwa 5 bis 10 *cm*³ Blut entnehmen. Eine einmalige Reaktion kann man mit den notwendigen Kontrollen mit einer Blutmenge von 3 *cm*³ ausführen, doch ist es vorteilhaft, ein größeres Quantum zur Verfügung zu haben, um eventuell eine Wiederholung der Reaktion vornehmen zu können und um stets eine Anzahl Sera von bekannter Reaktion vorrätig zu haben. Die Blutentnahme geschieht in einfacher Weise durch einen kleinen Aderlaß aus der Ellenbeugenvene mittelst Aderlaßkanüle oder unter Benutzung einer *Lüer*schen Spritze, selbstverständlich unter Wahrung peinlicher Asepsis. Ein sehr bequemes Verfahren besonders für die Sprechstunde ist die Blutentnahme mit dem Schröpfkopf. Zu diesem Zweck wird eine Stelle an der seitlichen unteren Rückenpartie mit Benzin gründlich abgerieben, bis die Haut leicht gerötet erscheint, dann eine *Bier*sche Saugglocke angesetzt und nach einigen Sekunden wieder abgenommen, wodurch eine erhebliche Blutfüllung der Hautgefäße entsteht. An dieser Stelle schlägt man dann mit einem 12klingigen

Schröpfschnepper ein und erhält dann beim ein- oder mehrmaligem Ansaugen mit der Glocke sehr reichlich Blut. Bei kleinen Kindern empfiehlt es sich, von dem Schröpfschnepper keinen Gebrauch zu machen, sondern mit einem Skalpell zu skarifizieren. Das auf die eine oder andere Weise gewonnene Blut wird in sterilen Reagenzröhrchen bis zu der nach einigen Stunden erfolgten Abscheidung des Serums ruhig aufbewahrt und dann das Serum abgegossen, oder bei geringeren Quantitäten mit einer Pipette abgehoben. Das dem Patienten entnommene Blut läßt sich in geeigneten Versandröhrchen auch per Post verschicken, das Serum wird dann am besten durch Zentrifugieren gewonnen. Das zu untersuchende Serum, das vollständig klar und frei von corpusculären Bestandteilen sein muß, wird dann durch $^1/_2$stündiges Erwärmen auf 55° im Wasserbade inaktiviert und soll möglichst bald untersucht werden. Die Aufbewahrung erfolgt im Eisschrank oder im „Frigo". Auf die Möglichkeit, unter Umständen auch sehr kleine Blutmengen zur Anstellung der Reaktion zu verwenden, kommen wir später noch zurück.

Die größte Rolle bei der Erzielung sicherer und gleichmäßiger Resultate spielt die Darstellung gut wirkender Organextrakte. Die anfänglich ausschließlich benutzten wässerigen Extrakte werden in folgender Weise hergestellt. Die Leber eines hereditär syphilitischen Kindes wird gut zerkleinert, gewogen und in sterilen Glasgefäßen in die Extraktflüssigkeit (Aq. dest. 1000·0, Kochsalz 8·5, Acid. carbolic. 5·0) gebracht, und zwar ein Teil Gewebsmasse auf vier Teile Extraktflüssigkeit. Der gesamte Brei wird dann 24 Stunden lang im Schüttelapparat geschüttelt, die Flüssigkeit nach dem Absetzen abgegossen und durch Zentrifugieren oder Filtrieren nach Möglichkeit von allen festen Bestandteilen befreit. Der Extrakt wird dann im Eisschrank aufbewahrt. Die wässerigen Extrakte haben den Nachteil, daß sie mitunter sehr rasch unbrauchbar werden, indem sie entweder mit sicher syphilitischem Serum keine Komplementbindung geben oder indem sie die Fähigkeit bekommen, an und für sich ohne Zusatz von Serum komplementbindend zu wirken. Aus diesem Grunde sind sehr viele Untersucher dazu übergegangen, mit alkoholischen Extrakten zu arbeiten, nachdem sich gezeigt hatte, daß mit denselben die gleichen Resultate zu erzielen waren wie mit den wässerigen Extrakten.

Die Herstellung der alkoholischen Extrakte geschieht am besten in folgender Weise:

Die vorher gewogene Leber eines syphilitischen Kindes wird in kleine Stücke geschnitten und in einer sterilen Reibschale mit geglühtem Seesand energisch verrieben, bis ein ganz gleichmäßiger Brei entsteht, was bei geeignetem Mengenverhältnis zwischen Organstücken und Seesand außerordentlich leicht ist. Der so gewonnene Brei wird in eine weithalsige Flasche überführt und mit Alkohol absolutus übergossen (ein Teil Organ zu vier Teilen Alkohol). Die gut verschlossene Flasche wird dann 4 bis 6 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt, beim ruhigen Stehen setzt sich Seesand und Organbrei außerordentlich rasch am Boden ab und die obenstehende, klare, mehr oder weniger gelb gefärbte Flüssigkeit ist sofort als Extrakt brauchbar. Die alkoholischen Extrakte werden bei Zimmertemperatur dunkel aufbewahrt — in der Kälte entstehen weiße, flockige

Niederschläge, welche sich beim Erwärmen wieder lösen — und sind sehr lange unverändert haltbar.

Wir haben oben erwähnt, daß auch die Extrakte aus normalen Organen für die Anstellung der Reaktion brauchbar sind, und auch wir haben speziell mit alkoholischen Extrakten aus normalem Herzmuskel ganz gute Resultate erzielt, ebenso wie eine Anzahl anderer Untersucher, welche fast ausschließlich solche alkoholische Herzmuskelextrakte benutzen. Wir haben aber doch den Eindruck gewonnen, daß im allgemeinen die Extrakte aus Lebern hereditär-syphilitischer Kinder sich als wirksamer erweisen, und benutzen zur Diagnosenstellung ausschließlich solche.

Die Ausführung der Reaktion geht in der Weise vor sich, daß eine bestimmte Menge des Extraktes zusammen mit einer bestimmten Menge des zu untersuchenden Serums und 0·1 *cm*³ frischen Meerschweinchenserums (Komplement) eine halbe Stunde bei 37° digeriert werden, nach dieser Zeit erfolgt der Zusatz der dreifach komplett lösenden Dosis des spezifischen hämolytischen Amboceptors und 1 *cm*³ einer 5%igen Aufschwemmung von gewaschenen Ziegen- respektive Hammelblutkörperchen, worauf die Röhrchen nach gutem Umschütteln auf 2 Stunden in den Brutschrank und dann bis zum Absetzen der Blutkörperchen in den Eisschrank gestellt werden. War das Komplement durch das Serumextraktgemisch gebunden, so tritt keine Hämolyse ein, das heißt die Blutkörperchen liegen ungelöst am Boden der Röhrchen, bedeckt von einer wasserklaren Flüssigkeit; wir bezeichnen dies als positive Reaktion; war dagegen das Komplement frei geblieben, so macht sich die eingetretene Hämolyse durch diffus rote Färbung der Flüssigkeit und Verschwinden der Blutkörperchen bemerkbar; wir bezeichnen dies als negative Reaktion.

Die Menge des Extraktes sowohl wie des zu untersuchenden Serums sind empirisch festgestellte Größen. Für die Serummenge, die zur Anstellung der Reaktion verwandt wird, ist die Tatsache bestimmend, daß einerseits bei größeren Mengen auch nichtsyphilitische Sera die Fähigkeit haben, in Verbindung mit Extrakt oder auch ohne diesen komplementbindend zu wirken, daß also nach oben die Spezifizität verschwindet, während andrerseits bei zu geringen Mengen auch Sera von manifesten Syphilitikern die Reaktion nicht mehr auszulösen imstande sind. Es hat sich gezeigt, daß bei Verwendung von 0·1 und 0·2 *cm*³ des zu untersuchenden Serums diese beiden Fehlergrenzen nach oben und unten nicht berührt werden und fast allgemein werden die Untersuchungen mit diesen beiden Quantitäten vorgenommen.

Ähnliche Momente sind für die Dosierung des Extraktes maßgebend. Einerseits darf die Extraktmenge nicht so groß sein, daß dieselbe schon an sich, das heißt ohne Zusatz von Serum imstande ist, komplementbindend zu wirken, andrerseits darf die Grenze nach unten nicht so weit gezogen werden, daß die Wirksamkeit des Extraktes auch sicher syphilitischen Seren gegenüber erlischt. Im allgemeinen werden diese Forderungen durch Verwendung von 0·1 bis 0·2 *cm*³ des Extraktes erfüllt.

Zur Vermeidung von Fehlerquellen ist es erforderlich, zu jedem Versuch eine Reihe von Kontrolluntersuchungen zu machen, und zwar haben wir festzustellen: 1. daß der Extrakt in der doppelten, zum Hauptversuch

angewandten Dosis allein nicht Komplement bindet, 2. daß das zu untersuchende Serum in der doppelten zum Hauptversuch angewandten Dosis nicht Komplement bindet, 3. daß das hämolytische System, wie es zum Versuch angewandt wird, in Ordnung ist, 4. daß der hämolytische Amboceptor allein sowie 5. das Komplement allein und 6. die angewandte Kochsalzlösung allein die Blutkörperchen nicht beeinflussen.

Unerläßlich ist es ferner, daß für jede Untersuchungsreihe mindestens ein sicher positiv sowie mindestens ein sicher negativ reagierendes Serum, dessen Verhalten wir von früher her kennen, als Testsera mitgeführt werden. Alle die erwähnten Kontrollen müssen unbedingt ausgeführt werden, wenn dem Ausfall der Reaktion eine Beweiskraft zugeschrieben werden soll, und nur wenn die Kontrollen in der angegebenen Weise ausfallen, dürfen Schlüsse aus der Reaktion gezogen werden. Nicht unbedingt notwendig, aber immerhin wichtig ist es, festzustellen, ob der verwandte Extrakt allein hämolytisch wirkt. Die meisten alkoholischen Extrakte aus syphilitischen Lebern haben eine starke hämolytische Kraft, doch wird dieselbe durch die für die Anstellung der Reaktion verwandte Menge des zu untersuchenden Serums vollständig aufgehoben, so daß die Extrakthämolyse für die Erkennung des Ausfalles der Reaktion gar nicht in Betracht kommt.

Bevor wir mit der Reaktion für diagnostische Zwecke sicher arbeiten können, ist es notwendig, daß an einer großen Anzahl von Sera bekannter Herkunft die Wirksamkeit unseres Extraktes reichlichst ausprobiert wird. Es ist erforderlich, daß ein guter Extrakt in jedem Falle von manifester Syphilis der Sekundärperiode, wenn nicht eine Behandlung kurz vorher stattgefunden hat, positiv reagiert und daß er mit jedem Serum von Nichtsyphilitikern — abgesehen von den oben erwähnten Ausnahmen — negative Reaktionen gibt. Erst wenn sich ein neuer Extrakt bei einer größeren Anzahl derartiger Untersuchungen bewährt hat und wir dabei gleichzeitig die Extraktmenge festgestellt haben, welche uns regelmäßig sichere Resultate verbürgt, dürfen wir an die diagnostische Verwertung der Reaktion bei unklaren Fällen herangehen. Aber auch dann noch werden wir die Brauchbarkeit des Extraktes durch Mituntersuchen von Seren bekannter Herkunft ständig kontrollieren, um eine etwaige Änderung in der Qualität des Extraktes sofort zu erkennen. Man wird demnach desto sicherer arbeiten, je größer das zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial — besonders an Seren bekannter Provenienz — ist, denn bei einem geringen Material, besonders wenn es sich nur um unklare Fälle handelt, muß das Urteil über die Güte des verwandten Extraktes unsicher werden. Geht ein im Gebrauch befindlicher Extrakt zu Ende, so muß schon lange Zeit vorher ein neuer in Parallelreihen gleichzeitig mitverwandt werden; erweist er sich dabei als weniger wirksam, so wird ein weiterer hergestellt und geprüft, bis ein ebenso brauchbarer gefunden ist.

Die Ausführung der Reaktion selbst in ihren Einzelheiten geht aus folgendem Untersuchungsprotokoll hervor.

Serummengen		Extrakt 1:10	Komplement	Amboceptor 1:300	Hämolyse
Nr. 1.	Patient x	0·2	1·0	0·1	0·1	komplett
„ 2.	„ x	0·1	1·0	0·1	0·1	„
„ 3.	„ x	0·4	0	0·1	0·1	„
„ 4.	„ y	0·2	1·0	0·1	0·1	keine Hämolyse
„ 5.	„ y	0·1	1·0	0·1	0·1	„ „
„ 6.	„ y	0·4	0	0·1	0·1	komplett
„ 7.	Sicher syphilitisches Serum	0·2	1·0	0·1	0·1	keine Hämolyse
„ 8.	„ „ „	0·1	1·0	0·1	0·1	„ „
„ 9.	„ „ „	0·4	0	0·1	0·1	komplett
„ 10.	Normales Serum	0·2	1·0	0·1	0·1	„
„ 11.	„ „	0·1	1·0	0·1	0·1	„
„ 12.	„ „	0·4	0	0·1	0·1	„
„ 13.	„ „	0	2·0	0·1	0·1	„
„ 14.	„ „	0	0	0·1	0·1	„
„ 15.	„ „	0	0	0	0·1	keine Hämolyse
„ 16.	„ „	0	0	0·1	0	„ „
„ 17.	„ „	0	2·0	0	0	komplett

Zur Ergänzung möge noch folgendes dienen. In jedes Röhrchen wird zunächst so viel physiologische Kochsalzlösung gegeben, daß nach Einfüllen sämtlicher Reagenzien am Ende überall dasselbe Gesamtvolumen resultiert. Ferner ist zu bemerken, daß der Extrakt so stark mit Kochsalzlösung zu verdünnen ist, daß die gewünschte Extraktmenge in 1 cm^3 der Verdünnung enthalten ist, in unserem Falle wäre also die wirksame Menge von 0·1 cm^3 in 1 cm^3 der zehnfachen Verdünnung enthalten. Bei der Verdünnung der alkoholischen Extrakte mit Kochsalzlösung nimmt man ein eigenartiges Phänomen wahr, auf das *Hans Sachs* und *Rondoni* zuerst aufmerksam gemacht haben und welches nicht ohne Bedeutung für den Ausfall der Reaktion ist. Läßt man nämlich die Verdünnung ganz langsam vor sich gehen, indem man zu dem Extrakt tropfenweise die notwendige Menge Kochsalzlösung zufügt, so entsteht eine stark milchig getrübte Flüssigkeit. Nimmt man dagegen die Extraktverdünnung sehr rasch vor, indem man den Extrakt schnell durch Ausblasen aus einer Pipette in die betreffende Menge Kochsalzlösung einbringt, so entsteht eine fast wasserklare, höchstens leicht opaleszierende Flüssigkeit. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es nun je nach der Schnelligkeit der Verdünnung alle möglichen Übergänge. Dieses schon äußerlich wahrnehmbare Phänomen wird dadurch von Einfluß, daß die langsam hergestellte, trüb aussehende Verdünnung sich als wirksamer für die Komplementbindung erweist als die rasch hergestellte klare. Es ist notwendig, auf dieses eigenartige Verhalten Rücksicht zu nehmen, um gleichmäßige Resultate zu erzielen.

Die Technik, wie wir sie eben geschildert haben, deckt sich mit der wohl von den meisten Untersuchern angewandten und hat sich uns bei einer sehr großen Anzahl fortlaufender Reaktionen stets als zuverlässig und sicher erwiesen. Es sind nun in jüngerer Zeit eine Anzahl von kleineren Abänderungen bei der Ausführung der Reaktion angegeben worden, auf welche wir mit einigen Worten eingehen wollen. Während

bei dem oben geschilderten Verfahren das zu untersuchende Serum in zwei verschiedenen Dosen (0·2 und 0·1 *cm*³), der Extrakt dagegen nur in einer Dosis angewandt wird, kommt im *Ehrlich*schen Institut in Frankfurt der Extrakt in drei verschiedenen fallenden Mengen zur Verwendung, während stets dieselbe Dosis (0·1 *cm*³) des zu untersuchenden Serums benutzt wird.

Eine kleine Vereinfachung der Methode gibt *Bauer* an. Dieselbe beruht darauf, daß das menschliche Serum einen reichlichen Gehalt an natürlichen hämolytischen Amboceptoren gegen Hammelblutkörperchen besitzt. *Bauer* benutzt diese hämolytischen Amboceptoren, welche in der zur Reaktion verwandten Serummenge genügend reichlich vorhanden sind, um bei Zufügen von Komplement 1 *cm*³ einer 5%igen Hammelblutkörperchenaufschwemmung zur Lösung zu bringen, und fügt keine künstlich gewonnenen Amboceptoren mehr hinzu. Auf diese Weise wird die Vorbehandlung der Kaninchen mit Hammelblut, die Auswertung des Amboceptors und das jedesmalige Zufügen desselben bei der Reaktion erspart. Im übrigen wird die Reaktion unverändert ausgeführt und hat *Bauer* selbst und einigen anderen Untersuchern gute Resultate gegeben.

Um die Entnahme größerer Blutmengen durch Aderlaß oder Schröpfkopf zu vermeiden, hat *Weidanz* ein Verfahren ausgearbeitet, mit dem es gelingt, die Reaktion auch mit minimalen Serummengen auszuführen. Es genügt eine geringe Menge Serum, wie man sie aus einigen Tropfen Blut nach der *Czaplewski*schen oder *Wright*schen Methode gewinnen kann. Der Grundgedanke ist folgender: Wenn wir zur Ausführung der Reaktion 0·2 des zu untersuchenden Serums, 0·1 Komplement, 0·2 Extrakt, 0·001 hämolytischen Serums und 1·0 Blutaufschwemmung benutzen, so müßte wir zu denselben Mengenverhältnissen gelangen, wenn wir das zu untersuchende Serum fünffach, das Komplement zehnfach, den Extrakt fünffach, den Amboceptor tausendfach verdünnen und dann von diesen Verdünnungen beliebig große, aber untereinander gleiche Teile nehmen. Die Verdünnungen werden mit Kapillarpipetten hergestellt und in sehr kleinen Röhrchen gemischt, im übrigen wird die Reaktion im Prinzip ebenso ausgeführt wie mit den großen Dosen.

Auf einige andere Modifikationen, die in neuerer Zeit angegeben worden sind, die aber einschneidende Abänderungen darstellen und praktisch bisher noch nicht genügend geprüft sind, wollen wir hier nicht eingehen. Erwähnen wollen wir aber noch, daß sich außer der Fähigkeit des syphilitischen Serums, in Verbindung mit Organextrakten komplementbindend zu wirken, noch einige andere Eigentümlichkeiten herausgestellt haben, welche man versucht hat, zu diagnostischen Zwecken zu verwenden. So geben *Fornet* und *Schereschewsky* an, daß beim Überschichten zweier Sera, von denen das erste einem an Tabes oder Paralyse, das zweite einem an frischer Syphilis leidenden Patienten entnommen ist, an der Berührungsstelle eine Niederschlagsbildung eintritt. Nach den Angaben von *Plaut* und *Heuck* entbehrt dieses Phänomen jeder Gesetzmäßigkeit und ist praktisch nicht verwertbar.

Ferner beobachtete *Porges*, daß bei Einwirken von syphilitischen Seren auf Suspensionen von Lecithin oder glykocholsaurem Natron eine Ausflockung eintritt. *Klausner* beschreibt eine Ausfällung beim Vermischen

von syphilitischem Serum und Wasser. Der beim Einwirken von 0·2 Serum und 0·6 Wasser nach 15stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur entstehende Niederschlag wird von *Klausner* wohl mit Recht als Globulinfällung angesehen, da derselbe sich in physiologischer Kochsalzlösung löst.

Über den Wert der Methode für die Diagnostik der Syphilis kann nach den zahlreichen Untersuchungen, die in dieser Beziehung von *Blaschko* und *Citron, Fleischmann, Hoffmann* und *Blumenthal, Meier* und vielen anderen gemacht wurden, kein Zweifel mehr bestehen, und es hat sich die Brauchbarkeit der Reaktion für klinische Zwecke in der verhältnismäßig kurzen Zeit ihres Bestehens in Tausenden von Fällen aus allen Spezialgebieten der Medizin praktisch bewährt.

Die oben erwähnten Ausnahmefälle, in denen eventuell ebenfalls eine positive Reaktion eintreten kann, sind so geartet, daß wohl stets mit Sicherheit ein Fehler bei der Diagnosenstellung vermieden werden kann. Wenn aber auch dadurch die praktische Brauchbarkeit der Methode keineswegs beeinträchtigt wird, so gestattet die Reaktion doch nicht, eine Diagnose in allen Fällen allein nach dem Reagenzglase zu stellen.

Bei der klinischen Verwertung der Reaktion zeigte sich nun bald, daß der Ausfall derselben in den einzelnen Stadien der Syphilis ein verschiedener ist, und es ist deshalb nötig, die Fälle nach diesen Stadien gruppiert gesondert zu betrachten.

Wir geben zunächst eine statistische Übersichtstabelle wieder, die einer Arbeit von *Bruhns* und *Halberstaedter* entnommen ist, und fügen daneben die entsprechenden Prozentzahlen einiger anderer Untersucher bei.

	Bruhns und *Halberstaedter*				*Blaschko* u. *Citron*	*Fleischmann*	*Ledermann*
	Zahl	positiv	negativ	% positiv	% positiv	% positiv	% positiv
Primäraffekte	9	8	1	—	90	100	52·63
Sekundäre Syphilis mit Symptomen	50	49	1	98	99	93	100
Frühlatente Syphilis . .	39	17	22	43·4	80	64	75·6
Tertiäre Syphilis mit Symptomen	16	16	—	100	91	98	92·2
Spätlatente Syphilis . .	82	23	58	28	57	42	36·8

Zur näheren Erläuterung der Tabelle ist folgendes zu sagen. Die Anzahl der positiven Reaktionen im Stadium des Primäraffektes wird von den einzelnen Untersuchern verschieden angegeben. Es zeigt sich, daß bei bereits ausgebildeten Primäraffekten, die klinisch diagnostizierbar sind und in denen Spirochäten nachgewiesen werden, die Reaktion noch negativ sein kann. Die positive Reaktion entwickelt sich also erst nach der Ausbildung des Primäraffektes, geht aber dem Ausbruch der klinisch wahrnehmbaren sekundären Erscheinungen voraus. Je nachdem man kürzere oder längere Zeit vor dem Auftreten des ersten Exanthems die Untersuchung vornimmt, erhält man im primären Stadium positive oder negative Resultate. Daraus geht hervor, daß die Reaktion für die Syphilisdiagnostik

bei nur vorhandenem Primäraffekt häufig versagen und von dem Spirochätennachweis übertroffen werden kann, doch wird ein positiver Ausfall für die Frühdiagnose mitunter von Wert sein, wenn der Spirochätennachweis nicht geglückt ist. Keineswegs aber darf der negative Ausfall der Reaktion in diesem Stadium gegen die Diagnose Syphilis verwertet werden. Bei sekundärer Syphilis mit manifesten Erscheinungen wird die Reaktion mit verschwindenden Ausnahmen in jedem Falle positiv gefunden und man kann für gewöhnlich annehmen, daß es an mangelhafter Technik oder einem schlechten Extrakt liegt, wenn noch unbehandelte Fälle von manifester, sekundärer Syphilis negativ reagieren.

Der prompte positive Ausfall der Reaktion in diesem Stadium der Syphilis gibt uns die Möglichkeit, sowohl eine positive wie eine negative Reaktion für diagnostische Zwecke zu verwerten, wenn Erscheinungen bestehen, bei denen Syphilis der Frühperiode differentialdiagnostisch in Betracht kommt.

Ein ähnliches Verhalten der Reaktion finden wir wieder bei den gummösen Erscheinungen der Tertiärperiode. Auch hier fällt die Reaktion fast immer positiv aus, wenn die betreffenden Patienten nicht gerade kurz vorher spezifisch behandelt worden sind. Also überall, wo sich die Syphilis durch irgendwelche pathologischen Prozesse manifestiert, sei es, daß eine einfache Papel, ein allgemeines Exanthem oder ein mehr oder weniger ausgebreiteter gummöser Prozeß besteht, finden wir einen positiven Ausfall der Reaktion. Dieser Ausfall hängt in keiner Weise ab von der Schwere oder der Ausbreitung der Erscheinungen, sondern er tritt bei ganz oberflächlichen, scheinbar unbedeutenden Prozessen ebenso ein wie bei malignen oder sehr ausgedehnten und tiefgreifenden Formen. Ferner ist es für das Zustandekommen der Reaktion ganz gleichgültig, welches Organ befallen wird; eine Ausnahme hiervon scheint nur die Hirnsyphilis zu machen, bei der nach *F. Lesser* die Reaktion häufig negativ gefunden wird. Was besagt uns nun die Reaktion, wenn sie bei Bestehen irgendwelcher klinisch nicht ganz aufgeklärter Erscheinungen ausgeführt wird? Ein positiver Ausfall zeigt uns, daß der untersuchte Patient ein Syphilitiker ist, und wir haben durch die Konstatierung dieser Tatsache noch ein gewichtiges Moment mehr erhalten, das für die syphilitische Natur des bestehenden Leidens spricht. Es ist aber ausdrücklich zu bemerken, daß der positive Ausfall der Reaktion nur eine konstitutionelle, aber keine Organdiagnose erlaubt, daß durch denselben also noch nicht mit Sicherheit bewiesen wird, daß auch das zurzeit bestehende Leiden auf die Syphilis zurückzuführen ist. Dieser Punkt ist ganz besonders zu berücksichtigen, wenn es sich um die Differentialdiagnose zwischen Gumma und malignem Tumor handelt. Um hierfür nur ein Beispiel anzuführen, sei auf die Tatsache hingewiesen, daß sich Zungencarcinome häufig auf dem Boden einer alten syphilitischen Leukoplakie entwickeln. Der positive Ausfall der Reaktion zeigt in einem solchen Falle ganz richtig das Bestehen einer Syphilis an, es wäre aber ein folgenschwerer Fehler, danach Carcinom auszuschließen, bis das Versagen der eingeleiteten spezifischen Behandlung den Irrtum zu spät aufklärt. Wir möchten also dringend raten, in allen Fällen, wo differentialdiagnostisch ein maligner Tumor in Frage kommen könnte, mindestens gleichzeitig eine Probeexcision auszuführen und nicht

die serologische Untersuchung allein vorzunehmen. Umgekehrt beweist der negative Ausfall der Reaktion nur, daß das zurzeit bestehende Leiden nicht syphilitischer Natur ist, nicht aber, daß der betreffende Patient absolut frei von Syphilis ist.

Während bei manifester Syphilis die Reaktion fast stets positiv gefunden wird, zeigt ein Blick auf die Tabelle, daß in den Latenzstadien nur ein gewisser Prozentsatz der Fälle positiv reagiert. Es ergibt sich ferner aus der Tabelle, daß die Prozentzahl der positiv reagierenden Fälle in der Latenzzeit der Frühperiode größer ist als in der Spätperiode. Die Tatsache, daß nur ein Teil der latenten Fälle positiv reagiert und daß die Zahl der positiv reagierenden Fälle augenscheinlich mit dem Alter der Syphilis abnimmt, ließ zunächst daran denken, daß der negative Ausfall der Reaktion gleichbedeutend mit eingetretener Heilung sei, während der positive Ausfall die noch bestehende, nur zurzeit latente Syphilis anzeige. Die Hoffnung, auf diese Weise die geheilten von den latenten Fällen sondern zu können, was durch unsere sonstigen klinischen Hilfsmittel unmöglich ist, hat sich leider nicht erfüllt. Es zeigte sich nämlich bald, daß auch bei bereits negativ reagierenden Patienten wieder Rezidive und damit eine positive Serumreaktion eintreten könne. Eine negative Reaktion ist nicht in allen Fällen von dauerndem Bestand, sondern ist Schwankungen unterworfen, und zwar verwandelt sie sich in eine positive Reaktion, entweder im Anschluß an klinisch in die Erscheinung tretende Rezidive, oder aber auch, ohne daß solche manifest werden. Diese Umwandlung der Reaktion kann sowohl im Latenzstadium der Frühperiode wie der Spätperiode beobachtet werden, in der ersteren naturgemäß viel häufiger, weil die Erkrankung um so mehr zu Rezidiven neigt, je jünger sie ist. Der negative Ausfall der Reaktion ist also keineswegs gleichbedeutend mit vollständiger Heilung der Krankheit und es wäre ein Fehler, aus dem Ausfall der Reaktion in dieser Richtung Schlüsse zu ziehen.

Die Umwandlung einer positiven in eine negative Reaktion geht in erster Reihe unter der Einwirkung einer Quecksilberbehandlung vor sich. *Citron* hat zuerst auf den Einfluß der spezifischen Behandlung in diesem Sinne aufmerksam gemacht und es läßt sich die Umwandlung der Reaktion direkt im Anschluß an eine Quecksilberkur in vielen Fällen nachweisen. Auch nach Behandlung mit Jodkali, Atoxyl und Arsacetin sind solche Änderungen der Reaktion beobachtet worden. Durch die übliche Quecksilberbehandlung — sei es Einreibungs- oder Injektionskur — wird aber nicht in allen Fällen der Eintritt einer negativen Reaktion bewirkt, selbst wenn die syphilitischen Erscheinungen ganz prompt zurückgegangen sind. Man könnte vermuten, daß in den noch positiv reagierenden Fällen, obgleich die wahrnehmbaren Symptome zum Schwinden gebracht sind, doch die Krankheit selbst weniger beeinflußt worden ist und daher bald wieder Rezidive zu erwarten seien. Es zeigt sich nun aber, daß auch in Fällen, bei denen durch die Kur die Umwandlung der Reaktion erreicht worden ist, mitunter sehr rasch wieder Rezidive auftreten können, daß also demnach der negative Ausfall der Reaktion nicht als Kriterium der Wirksamkeit einer Kur angesehen werden darf. Aus diesem Grunde können wir auch vorläufig nicht die Forderung *Fritz Lessers* anerkennen, jede einzelne Quecksilberkur auch über das übliche Maß hinaus so lange fort-

zuführen, bis die Reaktion negativ wird. Daß eine frische, sekundäre Syphilis nicht durch eine Kur geheilt wird, lehrt ja die klinische Erfahrung schon seit langer Zeit, eine positive Reaktion sagt uns also in dieser Beziehung nichts Neues, der negative Ausfall dagegen beweist gar nichts, da er sehr rasch von einem Rezidiv gefolgt sein kann.

Außer diesem unmittelbaren Einfluß einer einzelnen Kur auf den Ausfall der Reaktion, wie wir ihn eben kennen gelernt hatten, kommt noch eine Einwirkung der wiederholt vorgenommenen Behandlung in Betracht, der sich dadurch erkennen lassen müßte, daß wir die latenten Fälle der Spätperiode einteilen in solche, welche in früheren Jahren gut, und in solche, welche schlecht behandelt worden sind und bei denen sämtlich nicht gerade kurz vorher eine spezifische Behandlung vorgenommen wurde. Nach einem solchen Prinzip sind die in der Tabelle aufgeführten 82 Fälle des spätlatenten Stadiums — d. h. vom vierten Jahre post infectionem an — eingeteilt, indem unter schlechter Behandlung nur eine oder gar keine Kur, unter guter Behandlung mindestens zwei Kuren — in den meisten Fällen bedeutend mehr — verstanden wurde. Bei einer derartigen Gruppierung ergab sich folgendes Verhältnis:

Summe	Schlecht behandelt		Gut behandelt	
	+	—	+	—
82	5	4	18	55

In dieser Zusammenstellung sind nur sehr wenig schlecht behandelte Fälle vorhanden, es zeigt sich aber doch, daß unter den gut behandelten verhältnismäßig mehr negative Reaktionen zu verzeichnen sind als unter den schlecht behandelten. Andrerseits geht aber aus der Zusammenstellung hervor, daß sowohl schlecht behandelte Fälle negativ als auch gut behandelte positiv reagieren können. Noch besser geht der Einfluß gut durchgeführter Behandlungen auf den Ausfall der Reaktion aus folgender Zusammenstellung hervor, die wir einer kürzlich erschienenen Arbeit von *Behring* aus der dermatologischen Klinik in Kiel entnommen haben.

Lues latens	147 Fälle	positiv	negativ
Unbehandelt	8	7	1
Wenig und schlecht behandelt .	70	52	18
Chronisch intermittierend behandelt	69	11	58

Welche Bedeutung nun einer positiven Reaktion im spätlatenten Stadium zukommt, darüber ein Urteil abzugeben ist bei dem bisher vorliegenden Material noch nicht möglich. Ob in diesen Fällen stets wenn auch nur unbedeutende und symptomlose syphilitische Herde bestehen, die jederzeit wieder in Erscheinung treten können, ob mit anderen Worten noch ein aktives Virus vorhanden ist, das wird sich erst entscheiden lassen, wenn eine genügende Anzahl von Fällen unter genauer Beobachtung in ihrem Verhalten zur Serumreaktion viele Jahre hindurch verfolgt

worden sein wird. Sicher ist es, daß nicht so selten Patienten gefunden werden, welche dreißig und mehr Jahre nach der Infektion noch positiv reagieren, dabei seit langer Zeit symptomfrei sind und gesunde Frau und Kinder haben, während andrerseits negative Reaktionen mitunter bei beginnender Tabes gefunden werden.

Zusammenfassend läßt sich also über die Bedeutung der Reaktion in den Latenzstadien folgendes sagen. Diagnostisch verwertbar ist in Fällen ohne manifeste Symptome nur der positive Ausfall, der negative Ausfall beweist weder, daß der betreffende Patient kein Syphilitiker ist, noch zeigt er die definitiv eingetretene Heilung einer Syphilis an. Speziell ist zu berücksichtigen, daß am Ende einer Quecksilberbehandlung die Reaktion besonders im Frühstadium oft vorübergehend negativ gefunden wird. Eine prognostische Bedeutung kommt dem Ausfall der Reaktion im Frühstadium sicher nicht zu, im Spätstadium fehlt über diesen Punkt naturgemäß noch die genügende Erfahrung. Einschneidende Änderungen unserer bisherigen Therapie vorzunehmen, sind wir auf Grund des bisher vorliegenden Materiales noch nicht berechtigt.

Die bisher erwähnten Punkte geben auch eine Richtschnur für unser Verhalten bei Erteilung des Ehekonsenses. Da der negative Ausfall der Reaktion nicht identisch ist mit definitiver Heilung der Syphilis, ist es natürlich nicht angängig, allein auf einen solchen Ausfall hin die Ehe zu gestatten, andrerseits darf uns ein positiver Ausfall nicht in jedem Falle veranlassen, die Ehe zu verbieten. Es wird nach wie vor die eingehende Berücksichtigung des bisherigen Verlaufes der Krankheit, des Alters derselben und der Art der durchgemachten spezifischen Behandlung in diesem Punkte in allererster Reihe für unsere Entscheidung maßgebend sein.

Nachdem der Wert der Methode für die Erkennung syphilitischer Erkrankungen bewiesen war, wurde der Versuch gemacht, mit Hilfe der Reaktion den Zusammenhang einiger Erkrankungen mit der Syphilis zu erweisen, der von vielen Autoren auf Grund klinischer Erfahrungen bereits angenommen wurde. Zunächst hat sich hierbei durch die Untersuchungen von *Wassermann* und *Plaut, Morgenroth* und *Stertz, Schütze* u. v. a. gezeigt, daß in einem sehr erheblichen Prozentsatz von Tabes und Paralyse die Reaktion sowohl im Blutserum wie in der Cerebrospinalflüssigkeit positiv gefunden wird, und zwar bei der Paralyse in fast 100%, bei Tabes in etwa 70% der Fälle, gleichgültig ob in der Anamnese Syphilis zugegeben wird oder nicht.*

Von anderen Erkrankungen, bei denen mit Hilfe der Methode eine Klärung der Ätiologie versucht wurde, erwähnen wir die allgemeine Arteriosklerose, die *Heller*sche Aortitis und die Orchitis fibrosa. Hierbei fanden *Fränkel* und *Much* bei der Untersuchung eines größeren Leichen-

* Aus der zu Anfang geschilderten Umwandlung, welche die Theorie der Reaktion erfahren hat, ergibt sich die Konsequenz, daß die positive Reaktion bei Paralyse und Tabes nicht mehr ohne weiteres als ein Beweis für den Zusammenhang dieser Erkrankungen mit Syphilis angesehen werden darf. Dieses Moment und auch klinische Erfahrungen lassen die praktische Forderung vorläufig als viel zu weitgehend erscheinen, spezifische Kuren bis zum dauernden Verschwinden der positiven Reaktion fortzusetzen unter dem Gesichtspunkt, daß positive Reaktion die Gefahr postsyphilitischer Erkrankungen im Gefolge habe.

materiales bei 23 Fällen von *Heller*scher Aortitis 19mal positive Resultate, bei der allgemeinen Arteriosklerose dagegen unter 12 Fällen nur 3 und unter 13 Fällen von Orchitis fibrosa nur 2 positive Resultate.

Zum Schlusse möchten wir noch mit einigen Worten auf das Verhalten der Reaktion bei der hereditären Syphilis eingehen. Hier verhält sich nach Untersuchungen von *Bauer, Halberstaedter, Müller* und *Reiche* u. a. bezüglich der Fälle mit manifesten syphilitischen Erscheinungen die Reaktion ähnlich wie bei der erworbenen Syphilis, das heißt, fast alle Fälle noch unbehandelter Syphilis mit Symptomen geben positive Reaktion. Die Methode ist dagegen nicht geeignet, bei Neugeborenen noch vor dem Auftreten von Erscheinungen eine hereditäre Syphilis anzuzeigen. Es kann die Reaktion bei scheinbar gesunden Neugeborenen zunächst negativ ausfallen, während trotzdem innerhalb der nächsten Wochen sich untrügliche Zeichen einer bestehenden Syphilis entwickeln und die dann vorgenommene zweite Serumuntersuchung ein positives Resultat gibt. Die Umwandlung einer positiven in eine negative Reaktion im Anschluß an eine spezifische Behandlung wird bei Kindern nicht so häufig beobachtet wie bei Erwachsenen und die Reaktion bleibt auch in der Latenzzeit in einem viel größeren Prozentsatz positiv, trotzdem die Kinder gut gedeihen und lange Zeit hindurch keine weiteren Syphiliserscheinungen zeigen. Auch hier braucht eine bereits negativ gewordene Reaktion nicht negativ zu bleiben, sondern sie kann, auch ohne daß sich wahrnehmbare Erscheinungen zeigen, wieder positiv werden.

---

4. VORLESUNG.

Die Wrightsche Opsonintheorie und Bakteriotherapie.

(Die Bedeutung der Phagocytose für die Klinik.)

Von

Werner Rosenthal,

Göttingen.

Meine Herren! Eine neue Theorie der Immunität hat in den letzten Jahre eine beispiellos rasche Verbreitung und Anwendung in der Praxis gefunden, hauptsächlich in den Ländern englischer Zunge. Sie wirkt in mannigfachen Anregungen auch auf die wissenschaftliche Forschung und die therapeutischen Maßregeln bei uns in dem Maße, daß sie einer ausführlichen Darstellung wert ist, so schwierig dies auch gegenwärtig ist, da die grundlegenden Forschungen noch keineswegs abgeschlossen sind und sich kein übereinstimmendes Ergebnis aus den Anschauungen der verschiedenen Bearbeiter ziehen läßt.

Die raschen Erfolge der neuen Lehre und ihre Wichtigkeit lassen sich am besten verstehen, wenn man sich die beiden Hauptrichtungen, die den Gang der Immunitätsforschung bestimmten, vergegenwärtigt. Wir sehen da einen Gegensatz zwischen zwei Theorien, die wir als die der cellulären und die der humoralen Immunität bezeichnen können. Auf der einen Seite *Elias Metschnikow* und seine Schule, die für das Entscheidende in der Abwehr der krankheitserregenden Mikrorganismen, sobald sie erst in den Organismus eingedrungen sind, fast ausschließlich die Phagocyten betrachten, und auf der anderen Seite eine Schule, die in Deutschland ihre bedeutendsten Vertreter gefunden hat und die den im Serum gelösten Immunstoffen die Hauptbedeutung in diesem Kampfe zuweist. Freilich haben diese beiden Theorien einiges gemeinsam, als ja notwendigerweise auch die Vertreter der Meinung, daß das Serum für sich allein alle Immunitätsreaktionen erkläre, Zellen für die Produzenten der im Serum gelösten und im Experiment in vitro nachweisbaren Abwehrstoffe halten müssen. Und es gibt mannigfache Versuche, die Hauptpunkte beider Theorien zu vereinigen. Bei den entschiedensten Vertretern aber finden wir doch recht einseitige, die andere Theorie fast völlig ausschließende Auffassungen. Denn nach *Metschnikow* sind im Körper die Abwehrstoffe nur innerhalb der Zellen wirksam. Die in den Versuchen nachweisbaren

bactericiden und bakteriolytischen Serumbestandteile entstehen nach ihm erst unter den Versuchsbedingungen und sind im kreisenden Blut noch nicht fertig vorhanden; nach *v. Baumgarten* dagegen sind die Phagocyten fast nur passiv beteiligt. Sie seien gewissermaßen nur die Massengräber der vorher in dem Serum und durch dieses allein völlig oder fast völlig abgetöteten Krankheitskeime.

Von den Forschern beider Schulen ist ein massenhaftes Beobachtungsmaterial, hauptsächlich in Tierversuchen, die für und wider die beiden Theorien unter sehr komplizierten Bedingungen angestellt wurden, aufgehäuft worden. In diesem Labyrinth von Einzeltatsachen ist für denjenigen, der in die Materie eindringen will, eine Orientierung wohl nur am Ariadnefaden einer Theorie und der dazu geschaffenen Nomenklatur möglich; das hat aber zur Folge, daß der Betreffende meist gleich voreingenommen und auf die ihm geläufige Theorie eingeschworen wird, so daß es ihm sehr schwer wird, später das Tatsächliche und die Hypothesen scharf zu trennen. Daher rührt es wohl auch, daß die meisten oben genannten Vermittlungsversuche sich keine allgemeine Anerkennung haben schaffen können und man bis heute noch die Mehrzahl der Immunitätsforscher als Anhänger der einen oder der anderen Theorie charakterisieren kann.

Neue Untersuchungsmethoden.

Unter diesen Umständen war es ein sehr glücklicher Gedanke des englischen Militärarztes *Leishman*, ein einfaches Verfahren zu schaffen, mit dem man den Grad der Phagocytose bei kranken und gesunden Menschen untersuchen kann. Er entnahm nämlich ein wenig frisches Blut aus der Fingerspitze und mischte es in einer kalibrierten Kapillarpipette sofort mit einer angemessenen Menge einer Bakterienaufschwemmung. Dieses Gemisch hielt er eine bestimmte Zeit bei Bluttemperatur, wobei die bekanntermaßen ja sehr lebenszähen Leukocyten des Blutes die Bakterien in mehr oder minder großem Maße in sich aufnehmen. Nach einer vorbestimmten Zeit wird die Probe noch einmal durchgemischt und von ihr ein mikroskopisches Präparat nach den üblichen Methoden der Blutausstriche gefertigt und gefärbt. Nun kann man den Betrag der Phagocytose bestimmen an der Zahl der Bakterien, die von den polymorphkernigen Leukocyten im Durchschnitt aufgenommen sind. Stellt man zwei Versuche gleichzeitig unter im übrigen ganz gleichmäßigen Bedingungen an, so kann man vergleichen, ob die Phagocytose eines bestimmten Bakteriums bei einem Kranken oder Gesunden, oder ob sie gegenüber verschiedenen Bakterien im Blut desselben Menschen verschieden lebhaft vor sich geht.

Durch diese Untersuchungen war es aber keineswegs möglich zu entscheiden, was bei derart festgestellten Schwankungen im Betrage der Phagocytose das Entscheidende ist, ob der Zustand der Phagocyten oder der des Blutserums des Kranken. Hier setzt die *Wright*sche Abänderung des *Leishman*schen Verfahrens ein (Literaturverz. 1—3). Er entnimmt nämlich auf die gleiche Weise Blut eines gesunden Menschen, verdünnt es aber sofort mit einer physiologischen Kochsalzlösung, der, um die Gerinnung zu hemmen, zitronensaures Natrium zugesetzt ist, und schleudert durch mäßig starkes Zentrifugieren die Blutkörperchen aus. Durch wiederholtes Aufschwemmen in physiologischer Kochsalzlösung und erneutes Zentrifugieren werden diese von allem ihnen anhaftenden Serum frei ge-

waschen, ohne daß die Leukocyten an ihrer Lebensfähigkeit wesentlich einbüßen. Nun werden mit Hilfe einer mit einer Marke versehenen Capillarpipette gleiche Mengen dieser gewaschenen Blutkörperchen, der Bakterienemulsion und von klarem, vom geronnenen Blutkuchen abzentrifugiertem Blutserum gemischt. Auf diese Weise kann man also die Blutkörperchen und das Serum eines Menschen getrennt untersuchen und zum Beispiel einmal die Blutkörperchen eines Kranken mit seinem eigenen und mit dem Serum eines Gesunden und zugleich die Blutkörperchen des Gesunden mit den beiden Serumarten zusammenbringen.

Mit diesem Verfahren hat *Wright* eine Anzahl Grundversuche angestellt, deren Resultate, soweit sie seither bestätigt sind, wir zunächst hervorheben wollen.

Grundtatsachen der Opsoninlehre.

Das erste und wichtigste Ergebnis ist, daß das Serum für den Betrag der Phagocytose das ausschlaggebende ist. Die Phagocyten zweier Personen können zwar kleine Unterschiede in ihrer Freßtätigkeit zeigen, diese bestehen aber nur in pathologischen Verminderungen ihrer Lebensfähigkeit überhaupt, wie sie insbesondere auch durch die Dauer der Aufbewahrung außerhalb des Körpers, durch zu heftiges Zentrifugieren und ähnliches bewirkt werden können.* Mit demselben Leukocytenbrei und verschiedenen Serumproben dagegen kann man außerordentlich große Differenzen der Phagocytose, und zwar sowohl Verminderungen wie Steigerungen gegenüber der Norm feststellen.

Das frische Serum eines gesunden Menschen hat eine bedeutende, die Phagocytose steigernde Wirkung, wie sich durch den Vergleich mit einer Probe, der nur Kochsalzlösung statt Serum beigefügt ist, ergibt. Auch beträchtliche Verdünnungen des Serums zeigen noch diese phagocytosefördernde Wirkung, ja bis zu der Verdünnung auf das Zehnfache findet keine wesentliche Abnahme, zuweilen sogar eine Steigerung der Phagocytose statt. Ein durch Erhitzen auf 55° oder höher „inaktiviertes" Serum dagegen verliert seine phagocytosefördernde Wirkung.

Die Bakterien, die man zu derartigen Versuchen verwendet, sind nun freilich auch von großem Einfluß auf das Ergebnis. Manche Bakterienarten werden nämlich, auch wenn jeder Serumzusatz fehlt, in einem beträchtlichen Maße von den Leukocyten aufgenommen und man kann bei dem Zusatz des Serums nur eine mehr oder minder deutliche Steigerung der Phagocytose nachweisen. In diesen Fällen ist denn auch der Unterschied des frischen und des inaktivierten Serums nicht gerade deutlich. Andere Bakterien dagegen sind ohne Serumzusatz der Phagocytose so gut wie gar nicht unterworfen, bei Serumzusatz aber in hohem Maße, so daß sich sehr große Unterschiede zwischen den verschiedenen Proben zeigen. Die Widerstandskraft solcher Bakterien gegenüber der Phagocytose variiert mit ihrer Virulenz, so daß man mit verschiedenartigen Rassen und verschieden gezüchteten Kulturen derselben Bakterienart bei gleichem Blutkörperchenbrei und sonst gleichen Bedingungen nicht nur sehr verschiedene

* Nach neueren Beobachtungen sollen Verminderungen in der phagocytären Fähigkeit der Leukocyten (unabhängig vom Zustand des Serums) sich bei Thyreopriven finden und bei Thyreoideafütterung Steigerung dieses Vermögens eintreten — derartige Schwankungen sind aber jedenfalls sehr selten im Vergleich zu den Serumveränderungen.

absolute Werte der Phagocytose, sondern auch sehr verschiedene Unterschiede zwischen der von *Wright* so genannten Spontanphagocytose in Kochsalzlösung oder inaktiviertem Serum und der bei Serumzusatz finden kann. Dagegen zeigt sich eine auffallende Konstanz in der Wirksamkeit des Serums gesunder Menschen, so daß man, wenn man in einem Versuch unter sonst ganz gleichen Bedingungen das Serum verschiedener gesunder Menschen vergleicht, nur um höchstens 20% um den Mittelwert schwankende Werte für die durchschnittlich von den Phagocyten aufgenommene Bakterienzahl erhält.

Die vierte von *Wright* erhobene grundlegende Tatsache ist die, daß die Bakterien dem Serum den die Phagocytose fördernden Stoff entziehen, so daß mit einer genügenden Bakterienmenge längere Zeit digeriertes Serum seine phagocytosefördernde Wirksamkeit zum größten Teil, unter Umständen (meist nur, wenn es verdünnt war oder wiederholt Bakterien zugesetzt wurden) völlig, ebenso wie das inaktive Serum, verloren hat. Die Bakterien aber, die man auf diese Weise mit Serum digeriert hat, haben eine Veränderung erlitten. Wenn man sie durch Zentrifugieren von dem Serum trennt und das Serum völlig fortwäscht, so behalten sie doch die Eigenschaft, leicht von den Phagocyten gefressen zu werden. Sie sind gewissermaßen schmackhaft für diese geworden, daher *Wright* hierfür das griechische Verbum ὀψωνίζομαι, ein Zugericht schmackhaft herzurichten, zur Schaffung eines neuen terminus technicus benutzt hat und wir heute derart behandelte Bakterien als opsoniert bezeichnen. Diese opsonierten Bakterien sind aber nicht wesentlich in ihrer Lebenskraft geschädigt. Sie sind nicht etwa abgetötet, wenn nicht neben den phagocytosefördernden Stoffen auch sonst in dem Serum für die betreffenden Bakterien wirksame bactericide Stoffe vorhanden waren. In der Regel läßt sich die Veränderung der Bakterien allein durch das nachträgliche Phagocytoseexperiment erkennen.

Die fünfte für die Praxis sehr fruchtbare Feststellung von *Wright* war, daß, wenn man in derartigen Versuchen das Serum eines Gesunden und eines Kranken in ihrer Wirksamkeit gegenüber den die Krankheit verursachenden Bakterien vergleicht, man bei dem Kranken in der Regel Werte erhält, die beträchtlich außerhalb der bezeichneten Grenzwerte eines gesunden Serums herausfallen; sie können größer oder kleiner sein.

Eben solche Abweichungen von der Norm findet *Wright*, wenn er Menschen oder Tieren abgetötete Bakterien subcutan eingeimpft hatte. Dann verändert sich die phagocytosefördernde Fähigkeit des Serums, und zwar wesentlich gegenüber den eingeimpften Bakterien, und diese Veränderungen haben einen gesetzmäßigen Verlauf, den *Wright* als die opsonische Kurve bezeichnet. Zunächst nach der Einimpfung vermindert sich die phagocytosefördernde Wirksamkeit und erreicht nach einigen Tagen ein Minimum. Dann steigt sie wieder, steigt aber meist über die Norm hinaus, die sie unter Umständen sehr beträchtlich, um ein Mehrfaches, übertreffen kann, um dann wieder allmählich auf den normalen Wert zu sinken. *Wright* bezeichnet den ersten Teil der Kurve, der unter der Norm liegt, als die negative, den zweiten Abschnitt als die positive Phase.

Siebentens stellt *Wright* analoge Veränderungen in dem Betrag der Phagocytose auch bei Kranken fest, denen er tote Bakterien derselben Art, wie sie die Krankheit verursachen, einimpfte. Auch hier kann man

eine negative und eine positive Phase der opsonischen Kurve unterscheiden. Quantitativ sind aber die Veränderungen bei den Kranken häufig größer als bei den Gesunden, es kommt eine Überempfindlichkeit, unter Umständen aber auch eine Unempfindlichkeit zum Ausdruck.

Wrights Theorie.

Wir haben also sieben tatsächliche Feststellungen von *Wright* hier angeführt und wollen nun davon die theoretischen Schlüsse unterscheiden, die *Wright* gezogen hat (1—5). Diese lauten dahin, daß in dem Serum eines Gesunden phagocytosefördernde Substanzen vorhanden sein müssen, die er als Opsonine bezeichnet. Er hält sie für einfach gebaut, das heißt nicht im Sinne der *Ehrlich*schen Hämolysintheorie aus zwei erst bei der Wirksamkeit zusammentretenden Teilstücken (Amboceptor und Komplement) bestehend, für hitzeunbeständig und für vielfach und spezifisch, das heißt, er nimmt auf Grund einiger Versuche an, daß es im normalen Serum gleichzeitig verschiedene, auf die verschiedenen Bakterien wirksame derartige Substanzen gebe.

Zweitens sollen diese Substanzen, indem sie wirkten, verbraucht, das heißt, an die Bakterien gebunden werden. Werden sie durch eingeführte Bakterien dem kreisenden Blut entzogen, so rege das im Sinne der *Ehrlich*schen Lehren eine vermehrte Produktion und vermehrte Abscheidung dieser Substanzen in das Blut an. Deshalb könne man aus derartigen Untersuchungen diagnostische und prognostische Folgerungen ziehen. Ein abnormer, verminderter oder vermehrter Gehalt an Opsonin für ein bestimmtes Bacterium im Blute eines Kranken zeige an, daß eine Infektion mit diesem Bacterium stattgefunden habe. Aus dem verminderten Opsoningehalt könne man schließen, daß die Immunkörperbildung mit der Bindung durch die Infektionserreger nicht Schritt halten könne, sei es, daß wir uns in einem sehr frühen Stadium der Infektion befinden oder daß diese schon eine übermäßige und die Leistungsfähigkeit der Antikörper bildenden Zellen erschöpft sei. Ein übermäßiger Gehalt an spezifischen Opsoninen dagegen spreche für eine eingetretene Immunität oder doch für eine lebhafte, prognostisch günstige Produktion dieser Antikörper. Endlich zieht *Wright* aus alledem auch noch den Schluß, es sei bei den meisten Infektionskrankheiten die Aufgabe des Therapeuten, die Produktion der erforderlichen spezifischen Opsonine anzuregen.

Neufelds Untersuchungen.

Mit der Veröffentlichung dieser *Wright*schen Feststellungen und Theorie fallen zeitlich zusammen die Untersuchungen von *Neufeld* (7—10). Dieser nahm ältere, aber wenig beachtete Untersuchungen des belgischen Forschers *Denys* wieder auf mit der Fragestellung: Worauf beruht die Wirksamkeit der im Tierexperiment herstellbaren Schutzsera gegen Streptokokken und Pneumokokken, da sie doch nachweislich weder bactericid noch antitoxisch wirksam sind. Er stellte, wie auch schon früher *Denys*, im Tierversuch und auch in den den *Wright*schen analogen, wenn auch technisch ganz abweichenden Versuchen im Glase fest, daß diese Immunsera einen hohen Betrag von phagocytosefördernden Substanzen enthalten, die von den Bakterien gebunden werden, ohne sie sonst zu schädigen. Weiter fand er, daß diese Substanzen spezifisch und hitzebeständig, im Normalserum der

betreffenden Tierarten aber nicht nachweisbar seien. Er bezeichnete sie als bakteriotrope Stoffe, später als Bakteriotropine. Gegen diese Bezeichnung läßt sich einwenden, daß der Ausdruck bakteriotrope Substanzen schon früher von *Ehrlich* in einem allgemeineren Sinne angewendet worden ist zur Bezeichnung solcher Serumbestandteile, die von den Bakterien gebunden werden und dabei eine irgendwie nachweisbare Veränderung der Bakterien veranlassen. Wir ziehen deshalb im Anschluß an die *Wright*sche Nomenklatur die Bezeichnung Immunopsonine für diese von *Denys* und dann von *Neufeld* aufgefundenen Stoffe vor, deren Ähnlichkeit mit und Verschiedenheit von den *Wright*schen Opsoninen aus der vorstehenden Charakteristik hervorgeht.

Allgemeingültigkeit der neuen Erfahrungen.

Sowohl *Wright* wie *Neufeld* hatten zunächst nur mit Bakterien gearbeitet, die der bactericiden und bakteriolytischen Serumwirkung nicht unterworfen sind, wie Staphylokokken, Tuberkelbacillen, Streptokokken und Pneumokokken. Das war aus technischen Gründen sehr zweckmäßig. Seither aber ist die Gültigkeit der von beiden erhobenen Feststellungen auch für leicht zerstörbare Bakterien, zum Beispiel Typhusbakterien, Choleravibrionen, Meningokokken, festgestellt worden. Die Förderung der Phagocytose durch Substanzen des normalen Serums und der Immunsera ist also die Regel, von der es nur vereinzelte Ausnahmen zu geben scheint.

Stimuline und Stimulantien.

Neben den *Wright*schen und *Neufeld*schen Theorien müssen wir nun noch die ältere *Metschnikow*sche Stimulintheorie erwähnen, die wohl einer mehr dogmatischen Denkweise unter dem Eindruck der Forschungen von *Denys* ihre Entstehung verdankt. Da nämlich *Denys* festgestellt hatte, daß das Serum gegen Streptokokken immunisierter Tiere eine spezifische, die Phagocytose von Streptokokken fördernde Wirksamkeit hat und *Metschnikow* doch die Bedeutung der aktiven Phagocytentätigkeit als das Entscheidende erhalten wollte, so stellte er die Hypothese auf, in diesem Immunserum sei eine Substanz vorhanden, die die Fähigkeit habe, die Phagocyten spezifisch gerade zur Aufnahme von Streptokokken anzuregen, und diese Substanz bezeichnete er als Stimulin. Da andrerseits auch den Anhängern der wesentlich humoralen Immunität die *Denys*schen Untersuchungen nicht besonders gelegen kamen, da nach ihr die eigentliche Vernichtung der Bakterien erst der Phagocytose und den Phagocyten zufällt, so ist es wohl verständlich, warum jene Untersuchungen wenig Beachtung fanden und erst zehn Jahre später diese Ergebnisse durch *Neufeld* von neuem erhoben und in das gebührende Licht gerückt werden mußten.

Nachdem die *Wright*schen und *Neufeld*schen Veröffentlichungen erfolgt waren, versuchten verschiedene Anhänger der *Metschnikow*schen Theorien, die neuen Beobachtungen durch die Stimulintheorie zu erklären. Wir können aber feststellen, daß es ihnen bisher nicht gelungen ist, das Vorkommen von Stimulin im *Metschnikow*schen Sinne sicher nachzuweisen, obgleich es auch noch nicht ausgeschlossen ist, daß es auch derartige Immunsubstanzen neben den sich mit den Bakterien verbindenden Opsoninen und Immunopsoninen gibt. *Metschnikow* selbst hat die Hauptpunkte der *Wright*schen Lehre als berechtigt offen anerkannt. Dagegen ist es mit

Hilfe der von *Wright* ausgearbeiteten Technik hauptsächlich dem Amerikaner *Manwaring* (11) und *Max Neisser* und *Guerrieri* (12) gelungen, nachzuweisen, daß es Arzneistoffe gibt, die augenscheinlich auf die Phagocyten anregend wirken. Da diese die Phagocytose befördernde Wirkung aber nicht spezifisch auf bestimmte Bakterien gerichtet, sondern ganz allgemein ist, so bezeichnen *Neisser* und *Guerrieri* solche Stoffe nicht als Stimuline, sondern als Stimulantien. Auf diese neuen Untersuchungen sollte hier nur kurz hingewiesen werden, weil sie auch klinisch sehr bedeutungsvoll sind. Denn durch sie wird die Wirksamkeit von sehr kleinen Dosen sonst für die Phagocyten außerordentlich giftiger Stoffe verständlich, die schon erfahrungsgemäß bei innerlicher Darreichung oder als intravenöse Injektion bei manchen Infektionskrankheiten nützlich erfunden worden sind, nämlich von Chinin und Sublimat.

Wir haben so die Hauptgesichtspunkte betrachtet, unter denen in den wenigen Jahren seit *Wrights* und *Neufelds* Mitteilungen schon einige hundert Arbeiten unternommen und veröffentlicht worden sind. Es ist uns hier unmöglich, sie genauer zu verfolgen oder heute schon ein allgemein anerkanntes Fazit aus ihnen zu ziehen. Wir können nur versuchen, nach dem persönlichen Eindruck des Verfassers, der auf der Verfolgung dieser umfangreichen Literatur und auf einigen eigenen Erfahrungen beruht, die Frage zu beantworten, was wir bis jetzt mit einiger Sicherheit von den Eigenschaften der phagocytosefördernden Substanzen aussagen können.

Gegenwärtiger Stand der Opsonintheorie.

Zuerst müssen wir annehmen, daß die *Wright*schen Opsonine und die *Neufeld*schen Immunopsonine nicht identisch sind, aber wohl beide in ähnlicher Weise wirken, indem sie von den Bakterien gebunden (also bei ihrer Wirkung aufgebraucht) werden und zugleich eine Veränderung an diesen hervorrufen, durch die die Phagocyten erstens angelockt und zweitens in vielen Fällen überhaupt erst befähigt werden, die Bakterien in ihren Zelleib aufzunehmen. Zweitens können wir behaupten, daß diese beiden Substanzen vermutlich Antikörper neuer Art sind, da sie sich mit keinem der schon vorher bekannten Antistoffe völlig und in allen Fällen identisch verhalten; das heißt, in vielen Einzelfällen ist zwar ihre Trennung von den gleichzeitig vorhandenen Körpern, wie Agglutinin, Präcipitin, Amboceptor oder dem „Alexin des Normalserums", nicht möglich, aber mit keinem dieser Stoffe stimmen sie durchaus in Hitzebeständigkeit, in den Schwankungen der Quantität, im Optimum der Wirkung unter wechselnden physikalischen und chemischen Bedingungen überein.

Der Hauptunterschied zwischen dem Normal- und dem Immunopsonin liegt in ihrem Verhalten bei Erhitzen auf 56—60°. Ersteres verliert dabei seine Wirksamkeit, letzteres behält sie, wenigstens zum allergrößten Teile.

Die Inaktivierung des Normalopsonins beim Erhitzen beruht darauf, daß es entgegen der ursprünglichen Ansicht *Wrights* komplex gebaut ist. *Cowie* und *Chapin* (13) ist es gelungen, in einwandfreier Weise die klassischen *Ehrlich*schen Hämolysinversuche mit inaktiviertem Normalserum und verdünntem frischen Normalserum in bezug auf die Opsonierung von Staphylokokken nachzuahmen. Das Normalopsonin besteht also aus einem thermostabilen Amboceptor, der auch in der Kälte von den Bakterien gebunden wird, und einem thermolabilen Komplement, das nur bei höherer

Temperatur als 0°, am besten bei Bluttemperatur, mit dem Komplex Bakterium-Amboceptor in Verbindung tritt. Wenn wir hier von Amboceptor und Komplement sprechen, so soll das nicht heißen, daß sie identisch seien mit den bactericiden und bakteriolytischen Stoffen dieses Namens — das ist heute zwar noch nicht in allen Fällen völlig auszuschließen, aber doch nicht wahrscheinlich, und es ist jedenfalls besser, diese Stoffe zunächst als verschieden zu betrachten und so von opsonischem Amboceptor und opsonischem Komplement zu sprechen. Die Haupttatsachen der Komplettierung des inaktiven Normalserums hat auch *Hata* in einer im Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin gefertigten Arbeit (14) bestätigt und dabei zugleich gefunden, daß das opsonische Komplement, analog den neuen Ergebnissen über die Natur des hämolytischen Komplements, ebenfalls wieder in zwei Teilstücke zerlegbar ist, Einzelheiten der Theorie, auf die wir hier nicht weiter eingehen wollen. Aber auch mit dieser Analogie ist die völlige Identität der beiden Komplemente durchaus nicht erwiesen. Auch der Verfasser hat in noch nicht veröffentlichten Untersuchungen sich von der Komplettierung des inaktivierten menschlichen Normalserums durch verdünntes, frisches Normalserum überzeugen können.

Wir wollen nun aber hier hervorheben, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen Beobachtungen und den klassischen *Ehrlich*schen Hämolysinversuchen darin besteht, daß es sich hier um die Inaktivierung und Komplettierung eines Normalserums handelt. An einem Immunserum, entsprechend den *Ehrlich*schen Versuchen, gelingt die Komplettierung nicht besser, sondern schlechter als bei dem Normalserum, auch nicht wenn man das Immunserum vorher stark verdünnt hat.

Wir müssen also fünftens annehmen, daß das thermostabile Immunopsonin einer Komplettierung nicht bedürftig und nicht fähig sei. Es würde sich also ähnlich dem Agglutinin oder dem Präcipitin verhalten und nach *Ehrlichs* Nomenklatur als ein Rezeptor zweiter Ordnung zu betrachten sein. Daher kann denn auch die Zunahme der opsonischen Wirkung des Serums bei einer Immunisierung nicht auf einer Vermehrung eines zwar spezifischen, aber schon im normalen Serum vorhandenen Opsonins beruhen sondern nur auf dem Auftreten eines neues Stoffes.*

Die Immunopsonine sind wie alle Immunkörper im eigentlichen Sinn streng spezifisch, vielleicht nach einigen Angaben sogar noch strenger in ihrer Wirksamkeit auf eine einzige Bakterienart oder Rasse mit Ausschluß

---

* Nach eigenen Beobachtungen, die noch weiteren Ausbaues bedürfen, ist die Möglichkeit vorhanden, daß im Normalserum zweierlei thermostabile opsonische Substanzen vorhanden sind: 1. Eine der Komplettierung bedürftige, die auch in der Kälte rasch gebunden wird und bei Gegenwart von Komplement rasch opsonierend wirkt, der oben so bezeichnete opsonische Amboceptor, 2. eine für sich, aber nur bei langer Digestion in der Wärme deutlich opsonisch wirksame Substanz; vielleicht ist die langsame Wirkung der letzteren nur eine Folge der geringen Konzentration, in der sie vorhanden ist, und dann könnte sie mit dem Immunopsonin identisch sein, indem sie in dem Immunserum so vermehrt ist, daß auch die Bindung wirksamer Mengen derselben (nach dem Massenwirkungsgesetz) wesentlich rascher eintritt. Die von verschiedenen Autoren aufgestellte Hypothese, daß auch der opsonische Amboceptor für sich allein, jedoch langsamer als bei Komplettierung, opsonisch wirke und so für sich allein vermehrt das Immunopsonin darstelle, ist sehr unwahrscheinlich, da bisher eine Komplettierung stark verdünnten inaktivierten Immunserums durch Normalserum noch von keiner Seite einwandfrei beobachtot worden ist.

auch naher Verwandter beschränkt als die Agglutinine und Bakteriolysine. Das kann sie unter Umständen für die Differentialdiagnose sehr wertvoll machen.

Über die Spezifizität des Opsonins im Normalserum gehen dagegen die Ansichten der verschiedenen Untersucher weit auseinander. Die Mehrzahl der Autoren kommt zu dem Schluß, daß *Wright* seine Auffassung, es bestehe aus einer Mischung einer großen Zahl je für eine Bakterienart oder Artgruppe spezifisch wirksamer Stoffe, auf unzureichende Beobachtungen gestützt habe, und sie ziehen aus ihren Versuchen den Schluß, daß es eine einheitliche Substanz sei, die nicht nur von jeder Art von Bakterien, sondern auch von andern fein verteilten Stoffen, z. B. Tierkohle oder Mehl, absorbiert werde. Dieser Vorstellung aber stehen die Beobachtungen bei der negativen Phase in Infektionsfällen oder nach Bakterienimpfungen gegenüber. Hier haben nicht nur *Wright* und seine Schüler, sondern durchaus von ihm unabhängige Forscher wiederholt beobachtet, daß die opsonische Wirksamkeit des Serums streng spezifisch nur für eine Bakterienart unter die Norm vermindert, für die anderen Arten aber normal geblieben war.

Dieser Widerspruch und der wechselnde Ausfall der Absorptionsversuche im Normalserum durch Digestion mit einer Bakterienart lassen sich aber völlig aufklären durch den oben dargestellten Tatbestand, daß das Normalopsonin aus gesondert im Serum vorhandenen Amboceptoren und Komplement bestehe. Alle Beobachtungen, die für ein einheitliches Opsonin sprechen, sind zurückzuführen auf die Absorption des einheitlichen opsonischen Komplements, das nicht nur durch amboceptorbeladene Bakterien, sondern auch durch Tierkohle und beliebige Antigen-Antikörperpaare und ähnliches gebunden wird. Dieses identische Verhalten des Normalopsonins mit dem hämolytischen Komplement haben in sorgfältigen Versuchsreihen *Muir* und *Martin* (15) erwiesen, und ein holländischer Forscher (16) hat sogar vorgeschlagen und als möglich erwiesen, das Verschwinden des opsonischen Komplements statt der Absorption des hämolytischen Komplements zu Komplementbindungsversuchen im Sinne von *Bordet* und *Gengou* zu verwerten. Die Versuche dagegen, bei denen beim Verschwinden des einen Opsonins die opsonische Wirkung auf andere Bakterien erhalten bleibt, lassen sich verstehen als bedingt durch den Verbrauch eines spezifischen Amboceptors ohne vollständige Absorption des Komplements. Letzteres ist ja, wie uns schon die Verdünnungsversuche gelehrt haben, im Überschuß vorhanden. Daß es in anderen Fällen doch vollkommen durch ein Bacterium absorbiert wird, beruht darauf, daß es durch den Komplex Bacterium-Amboceptor auch im Überschuß gebunden werden kann, d. h. in wesentlich größeren Mengen, als zur maximalen Opsonierung der betreffenden Bakterien ausreicht. Einige Widersprüche, die noch zwischen den Ergebnissen anscheinend gleichartiger Versuche verschiedener Forscher bestehen bleiben, erklären sich vermutlich durch geringfügige Abänderungen der Technik, z. B. der Zeitdauer, in der das Serum einerseits zur Absorption seines Komplements mit Bakterien digeriert wurde, und andrerseits, die man das so vorbehandelte Serum zuletzt mit Bakterien und Phagocyten zusammenhielt. Es sei hier auf die Anmerkung auf voriger Seite und das vermutliche Vorhandensein zweier Arten opsonischer Substanz schon im Normalserum verwiesen.

Theoretische Deutung abnormen Opsoningehaltes.

Wir wenden uns nun zur Erklärung der verschiedenen Zustände des Serums, die bei Kranken oder in Versuchen festgestellt werden können. Eine Verminderung der opsonischen Serumwirkung bei einer Infektion oder nach einer Impfung kann erstlich auf dem Mangel an opsonischem Komplement beruhen. In diesem Falle muß sie für alle Bakterienarten nachweisbar und darf nicht spezifisch sein. Eine quantitative Übereinstimmung der Verminderung in der phagocytosefördernden Wirkung ist jedoch nicht nötig, da die Spontanphagocytose und auch die Resistenz der verschiedenen Bakterien gegen die Opsonierung außerordentlich verschieden sind, und eine gleiche kleine Opsoninmenge die eine Art maximal, die andere sehr unvollkommen opsonieren kann.

Eine verminderte opsonische Serumwirksamkeit kann aber auch auf dem Verbrauch eines spezifischen Amboceptors des Normalserums beruhen. In diesem Falle muß sie streng spezifisch nur für das eine ätiologisch in Betracht kommende Bacterium vorhanden sein.

Eine Steigerung der Phagocytose über die Norm durch ein zu untersuchendes Serum kann mehrere verschiedene Ursachen haben.

Erstlich könnte das Normalopsonin vermehrt sein, und zwar entweder der spezielle Amboceptor für das untersuchte Bacterium oder das Komplement. Daß auch in letzteren Fällen eine Steigerung der Wirkung wenigstens bei begrenzter Einwirkungsdauer statthabe, obwohl das Komplement schon normalerweise bezüglich der meisten Bakterien im Überschuß vorhanden zu sein scheint, läßt sich nach dem Massenwirkungsgesetz verstehen.

Zweitens können im Serum Stimulantien vorhanden sein, z. B. Peptone, oder organische Säuren, die eine Verminderung der Normalalkaleszenz desselben bedingen, da nach den Untersuchungen von *Noguchi* diese nicht die optimale Reaktion für die Opsoninbindung darstellt.

Drittens kann ein spezifisches thermostabiles Immunopsonin vorhanden sein.

Dabei sehen wir vorläufig noch ganz ab von der durchaus hypothetischen, aber doch nicht unwahrscheinlichen Annahme, daß auch Phagocytose und Opsonierung hemmende Substanzen im Serum vorkommen, die gegen die Norm in einem Fall vermehrt, im andern vermindert sein könnten.

Es liegen also viel verwickeltere Verhältnisse vor, als *Wright* angenommen hat. Der rasche äußere Erfolg seiner Theorien beruht aber jedenfalls zum großen Teil auf ihrer Einfachheit und Leichtverständlichkeit, da er aus einigen einfachen Prämissen logisch unanfechtbar die letzten Konsequenzen für Diagnose, Prognose und Therapie zu ziehen verstand.

Mit der Erkenntnis nun, daß die Voraussetzungen doch nicht so einfach angenommen werden dürfen, und daß sich die von *Wright* gezogenen Folgerungen nicht als allgemein gültig erweisen lassen, erwächst uns aber nicht das Recht, die Anwendung der Opsonintheorie auf die praktische Medizin ganz zu verwerfen, sondern im Gegenteil, im einzelnen unvoreingenommen die Bedingungen ihrer Anwendbarkeit zu prüfen.

Wrights Anwendung der Opsonintheorie zur Diagnose.

Wir wollen uns zunächst dabei auf ihre Bedeutung für die Diagnose beschränken. Nach *Wright* (5) spricht ein im einen oder andern Sinne von

dem Opsoningehalt des Serums des Gesunden abweichender Betrag der opsonischen Fähigkeit für einen abnormen Zustand, der durch das betreffende Bacterium, mit dem die Proben angestellt wurden, herbeigeführt worden ist: entweder einen Krankheitszustand oder eine Immunität. Ein normaler Opsoningehalt bei einer einzelnen Untersuchung schließt aber die betreffende Erkrankung nicht aus, er könnte zufällig vorhanden sein, da bei währender Infektion sehr häufig Schwankungen (wechselnd positive und negative Phasen) vorkommen, bei denen notwendig der Normalpegel passiert wird. Die Feststellung derartiger Schwankungen sei dann aber ein Beweis für eine aktive Infektion mit dem betreffenden Bacterium.

Nach dem oben Ausgeführten können wir zunächst den Hauptpunkten der *Wright*schen Behauptung beistimmen, daß eine wesentliche Abweichung vom normalen Opsoningehalt für einen Krankheits- oder Immunitätszustand des Organismus spricht, daß eine normale opsonische Wirkung des Serums aber eine Infektionskrankheit noch nicht ausschließt. Dabei setzen wir voraus, daß wir den normalen und anormalen Opsoningehalt auch wirklich mit Sicherheit unterscheiden können und deshalb müssen wir uns zunächst den Fragen der Technik zuwenden, mittelst denen diese Unterschiede festgestellt werden sollen.

Hilfsmittel und Verfahren, den Opsoningehalt zu messen.

Bei solchen Untersuchungen dient als Reagens notwendigerweise die Phagocytose, also die Tätigkeit lebender Zellen. Jeder Opsoninversuch, wenn er auch im Reagenzglas angestellt wird, ist also ein vitaler Vorgang und mit einem Tierversuch (etwa dem *Pfeiffer*schen Versuch über den Betrag der bactericiden Serumwirkung innerhalb des Meerschweinchenperitoneums) zu vergleichen, nicht einem Agglutinations- oder sogenannten bactericiden Reagensglasversuch, denn es sind nicht nur lebende Bakterien (diese können ohne wesentliche Änderung der Versuchsbedingungen auch vor dem Versuch abgetötet werden), sondern lebende Metazoenzellen, die Leukocyten, im Spiel. Wie bei einem Tierversuch muß also immer eine Kontrolle angestellt werden, die die Vitalität, die normale Leistungsfähigkeit dieser Zellen zu beurteilen gestattet. Diese Leistungsfähigkeit ist von sehr viel verschiedenen Faktoren abhängig, von denen wir die wichtigsten schon oben angeführt haben. Andrerseits aber ist auch der Zustand der Bakterien, zwar nicht ob sie tot oder lebendig sind, jedoch ihre Rasse, der Nährboden, auf dem sie gezüchtet wurden, das Alter der Kultur auf den absoluten Betrag der Phagocytose von Einfluß. Aus allen diesen Gründen erscheint es ganz unmöglich, einen Normalwert der Phagocytose im Serum des Gesunden festzulegen oder einen Verdünnungstiter, bis zu dem etwa das Normalserum noch eine deutlich phagocytosefördernde Wirkung hat, wie man etwa die agglutinierende oder die bactericide Wirkung desselben gegenüber bestimmten Bakterienarten abgrenzen kann.

Aus diesen Gründen ist das von *Wright* eingeschlagene Verfahren ganz vortrefflich, in einem Parallelversuch immer die gleiche Bakterien- und die gleiche Leukocytenaufschwemmung zu verwenden mit zweierlei Serum. So sind alle Unterschiede in der Menge der gefressenen Bakterien einzig von der Wirkung der beiden Seren abhängig. Wie aber soll dieser Unterschied gemessen werden? *Wright* hat das Verhältnis zwischen der durchschnittlich von einem Phagocyten aufgenommenen Bakterienzahl im

einen oder anderen Präparat zugrunde gelegt. Diese Durchschnittswerte wollen wir nach dem Vorgange von *Böhme* (17) als die Freßzahlen bezeichnen; dieser deutsche Ausdruck erscheint uns deshalb besonders glücklich, weil einige Autoren (insbesondere französische) auch für diese Werte schon die Bezeichnung Index verwenden, was aber nur zu verwirrenden Verwechslungen mit den gleich zu bezeichnenden Verhältniszahlen verschiedener Proben führen kann. Das Verhältnis der beiden Freßzahlen eines Versuchs, wobei immer die Freßzahl des zu untersuchenden Serums durch die Freßzahl in der Kontrollprobe mit Normalserum dividiert wird, ist der opsonische Index nach *Wright*, der also für ein Normalserum 1 betragen soll.

Die erste Frage ist also, ob tatsächlich der opsonische Index von Normalseren konstant ist, das heißt immer annähernd 1 beträgt, wie groß die Schwankungen in der Norm und wie groß die Fehlerquellen bei der Bestimmung des opsonischen Index sind? Auf die rein technischen Fehlerquellen, die in der Art der Mischung und der Inkubation der Proben, besonders aber in der Art, wie die Ausstriche gefertigt und nach welchen Kriterien die weißen Blutkörperchen, die zur Zählung benutzt werden, ausgewählt werden, auf alle diese und noch andere wichtige Einzelheiten ist hier nicht der Ort näher einzugehen. Zahlreiche Autoren haben aus Kontrollversuchen über diese Fehlerquellen geschlossen, daß eine exakte Bestimmung der Freßzahl und also auch des opsonischen Index überhaupt nicht möglich wäre; aber ebenso zahlreiche Beobachtungen anderer Untersucher, die zu gleichmäßigen oder eindeutigen Ergebnissen mit dem *Wright*schen Verfahren gelangt sind, und die Erfahrungen des Verfassers selbst leiten zu dem Schluß, daß diese Schwierigkeiten, wenn auch nur bei längerer Erfahrung und sehr sorgfältigem und zeitraubendem Verfahren, doch jedenfalls zu überwinden sind.

Es ist wegen dieser technischen Schwierigkeiten und um die Zählung zu vereinfachen, von verschiedenen Seiten der Versuch gemacht worden, den opsonischen Index durch den sogenannten Phagocytenindex zu ersetzen.* Unter diesem soll das Verhältnis verstanden sein, in dem die Zahl der aktiv tätigen Phagocyten in den beiden zu vergleichenden Präparaten steht. Es liegt nun schon in dem ganz zweckmäßig gewählten Namen enthalten, daß für unsere Zwecke, wo die Serumwirkung auf die Bakterien festgestellt werden soll, der opsonische Index einen Vorzug vor dem Phagocytenindex haben muß, während letzterer freilich durchaus am Platze und mit Erfolg angewendet worden ist in Untersuchungen, die den Einfluß verschiedener Bedingungen auf die Lebenstätigkeit der Leukocyten zum Gegenstande haben. Immerhin ist, wenn im übrigen genau nach den *Wright*schen Angaben verfahren wird, auch der Phagocytenindex abhängig von der Menge des in den beiden, im übrigen als gleich betrachteten Seren enthaltenen Opsonins. Er kann aber große Schwankungen gegenüber der Norm nicht zeigen, jedenfalls keine wesentliche Steigerung gegenüber der Norm, denn schon bei der normalen opsonischen Serumwirkung gegenüber den meisten Bakterien finden wir, daß die größte Zahl der polymorphkernigen Leukocyten sich an der Phagocytose beteiligt. Wenn nun also

---

* Einige Autoren bezeichnen als Phagocytenindex das, was wir die Freßzahl nennen.

auch das zu vergleichende Serum stärker opsonisch wirkt, so wird die Prozentzahl der tätigen Leukocyten doch nur wenig gesteigert werden können, denn ihre oberste Grenze ist ja 100% und die wird niemals völlig erreicht, da ein Teil der Leukocyten doch schon vor dem Versuch derart geschädigt ist, daß sie Bakterien nicht mehr aufnehmen können. Auch die Unterschiede zwischen der Wirkung eines Normalserums und eines solchen, dessen opsonische Wirksamkeit vermindert ist, werden im allgemeinen weniger deutlich zum Ausdruck kommen als bei dem Vergleichen der Freßzahlen.

Ähnliche, die möglichen Werte des Index in gewisse Grenzen einschließende Bedingungen treten aber auch ein, wenn man genau nach *Wrights* eigenen Ratschlägen nur sehr dünne Bakterienaufschwemmungen zu den Versuchen verwendet, um die Bestimmung der Freßzahlen zu erleichtern. In diesem Falle ist die Höchstzahl der Bakterien, die ein Leukocyt aufnehmen kann, ja von vornherein beschränkt. Wie *Walker* (18) in Versuchen gezeigt hat, die er durch den Vergleich verschiedener Verdünnungen eines und desselben sehr wirksamen Normalserums angestellt hat, können die Freßzahlen dem Opsoningehalt nur dann proportional sein, wenn ein reichlicher Überschuß von Bakterien in der Mischung vorhanden ist. Freilich wird das Optimum in der Dichte der Bakterienaufschwemmung für jede Bakterienart verschieden und eigens auszuprobieren sein, da die einen Bakterien viel, die anderen wenig Opsonin auf das Individuum zur vollständigen Opsonierung desselben verbrauchen. Die Besorgnis aber, daß ein zu reichlicher Bakterienzusatz eine genügend genaue Bestimmung der Freßzahlen verhindert, ist nach den Erfahrungen des Verfassers meist unnötig. Wenigstens bei Staphylokokken lassen sich in guten Ausstrichen, geeigneter Färbung und mit den besten optischen Hilfsmitteln auch noch Freßzahlen, die über 30 hinausgehen, also durchschnittlich mehr als dreißig Kokken in einem Phagocytenleib, mit genügender Genauigkeit bestimmen. Freilich erfordern solche Zählungen sehr viel Zeit. Zur Einschränkung übermäßig großer Freßzahlen wird im allgemeinen wohl statt der Verminderung des Bakterienzusatzes eine Verkürzung der Inkubationszeit des Gemisches anzuraten sein. In diesem Falle wird ja außerdem auch eine kleinere Bakterienmenge schon einen Überschuß von aufnahmefähigen Bakterien bedeuten.

Wir können also aus dem mit den nötigen Kautelen bestimmten opsonischen Index erkennen, ob Abweichungen im Opsoningehalt von der Norm vorhanden sind und in welcher Richtung dieselben liegen. Aber auch die Indexzahlen geben uns kein absolutes Maß für die Abweichung des Opsoningehaltes von der Norm; denn aus den eben erörterten Gründen kann sehr leicht der Maßstab, mit dem wir den opsonischen Index bestimmen, von einem Versuch zum andern wechseln. Die Indexbestimmungen eines sorgfältigen Beobachters sind wohl annähernd, diejenigen verschiedener Beobachter aber kaum unmittelbar vergleichbar und Kurven des opsonischen Index werden immer nur annähernd genau aufzustellen sein.

Opsoningehalt beim Gesunden.

Aus diesen Schwierigkeiten in der Bestimmung des opsonischen Index ergibt sich auch die Schwierigkeit, die Konstanz des normalen Opsoningehaltes zu erweisen. Wir können nur feststellen, daß die Schwankungen,

die sich teils aus den unvermeidlichen Fehlern und teils aus den vermutlich vorhandenen physiologischen Schwankungen des Opsoningehaltes ergeben, für die meisten Bakterien, für die nähere Untersuchungen sorgfältiger Beobachter vorliegen, nicht mehr als 20% der Freßzahlen unter- und oberhalb des Mittels betragen, woraus sich ergibt, daß opsonische Indices unterhalb von 0·8 und oberhalb von 1·25 als nicht mehr normal zu betrachten seien. Dabei ist aber vorausgesetzt, daß der opsonische Index des Vergleichsserums tatsächlich dem Mittel entsprochen hat, und auch bei diesem sind ja physiologische Schwankungen und Fehler in der Bestimmung möglich. Um die physiologischen Schwankungen auszuschließen, hat *Wright* empfohlen, in jedem Falle die Sera verschiedener Individuen zu gleichen Teilen zu mischen. Es scheint aber nicht, daß dieses Verfahren sehr zweckmäßig ist, denn, wie aus Veröffentlichungen des *Wright*schen Instituts hervorgeht, sieht man sich dort veranlaßt, noch einzeln jedes dieser Seren auf seinen normalen Opsoningehalt zu prüfen. Es wird deshalb wohl zweckmäßig sein, in der Praxis nicht eine, sondern mehrere Kontrollproben mit normalem Serum anzusetzen und das Mittel der so bestimmten Werte bei der Berechnung des Index des kranken Serums zu verwerten. Es hat sich auch herausgestellt, daß die Schwankungen des Normalwertes bei dem weiblichen Geschlecht mit den physiologischen Perioden wechseln, so daß man ausschließlich das Serum von Männern zu derartigen Vergleichsversuchen verwenden wird. Wenn man ganz sicher gehen will bei der Bestimmung, daß ein Serum einen abnormen Opsoningehalt hat, so wird man in vielen Fällen die Möglichkeit zulassen müssen, daß auch das Vergleichsserum, wenn nicht die oben genannten Kautelen angewendet sind, schon bis zu 20% von dem Mittelwert abgewichen sei, und würde also nur Indices, die um 40% von diesem in dem einem oder anderen Sinne abweichen, als unzweifelhaft pathologisch erklären dürfen, also Indices unter 0·6 oder über 1·5. Damit wird dann freilich der Kreis der Fälle, in dem sich abnorme opsonische Indices feststellen lassen, außerordentlich eingeschränkt und wir nähern uns der Forderung, die einige Forscher aufstellen und die sich durch gleich zu erörternde technische Abänderungen vielleicht in vielen Fällen erfüllen läßt, daß die Abweichungen in der Phagocytose zwischen dem zu untersuchenden Serum und dem Vergleichsserum so groß sein müssen, daß sie ohne weiteres ins Auge fallen und eine Auszählung der Freßzahlen überhaupt nicht nötig sei.

Bakteriolyse als Fehlerquelle bei Opsoninbestimmungen.

Von den technischen Fehlerquellen, die wir vorher angeführt haben, wollen wir nur eine noch besonders beleuchten, da sie zu sehr großen Fehlern Anlaß geben kann. Das ist nämlich der Fall, daß gleichzeitig eine opsonische und eine bakteriolytische Serumwirkung vorhanden sind oder daß die betreffende Bakterienart sehr leicht innerhalb der Leukocyten verdaut wird. Wenn in solchen Fällen die Inkubationszeit des Gemisches auch nur ein wenig zu lang gewählt wird, so ergeben die opsonisch wirksameren Sera kleinere Freßzahlen als das Normalserum. Also gerade die entgegengesetzte Abweichung des opsonischen Index, als dem wirklichen Opsoningehalt entspricht.

Das kann in den eben genannten Fällen darauf beruhen, daß entweder, wenn die Phagocytose des betreffenden Bacteriums überhaupt lang-

sam ist, schon innerhalb des Serums so viel Bakterien aufgelöst (oder wenigstens zu Schatten) werden, daß in dem Immunserum die Phagocyten weniger färbbare Bakterien zur Aufnahme vorfinden als in der Kontrollprobe. Oder aber, wenn die Verdauung der Bakterien an und für sich oder die intracelluläre Verdauung der mit dem bakteriolytischen Amboceptor präparierten Bakterien besonders rasch vor sich geht, kann es darauf beruhen, daß in dem Immunserum die Leukocyten sich sehr rasch mit Bakterien vollpfropfen, daß aber die Mehrzahl dieser gefressenen Bakterien schon verdaut ist, bevor das Präparat ausgestrichen und gefärbt wird, daß dagegen im Normalserum die Phagocytose viel langsamer fortschreitet, aber die aufgenommenen Bakterien beim Ausstreichen noch färbbar sind.

Auf derartigen Fehlern, also auf zu langer Inkubation, beruht es zum Beispiel, daß verschiedene Forscher beim Typhus abdominalis eine dauernde und auch in der Rekonvaleszenz noch bestehende Verminderung des Opsoningehaltes beobachtet haben wollen, während andere Forscher, die entweder sehr kurze Inkubationszeiten anwandten oder das Serum derart verdünnten, daß die bakteriolytische Komplementwirkung ausgeschlossen war, eine schon sehr bald einsetzende Steigerung des opsonischen Index, die auch lange, nach einer Beobachtung jahrelang, nach der Heilung fortdauert, haben feststellen können. Ähnliche Gründe veranlaßten widersprechende Angaben über den Opsoningehalt bei der Meningitis cerebrospinalis. Aus solchen widersprechenden Angaben verschiedener Autoren dürfen wir also keine Schlüsse auf die Unzuverlässigkeit der Bestimmungen des opsonischen Index überhaupt ziehen.

Diagnostische Verwertung von Opsoninbestimmungen.

Wenn nun größere Abweichungen des opsonischen Index mit genügender Bestimmtheit sichergestellt sind, welche Schlüsse dürfen wir dann daraus ziehen? Spezifisch diagnostische Schlüsse, wie dies *Wright* tut, sind augenscheinlich nur dann berechtigt, wenn auch die Spezifizität der Abweichung wirklich feststeht, sonst könnte es sich ja bei zu kleinem Index um Komplementmangel, bei erhöhtem Index um das Vorhandensein von Stimulantien im Blut handeln. Wir müssen also im allgemeinen bei diagnostischen Untersuchungen fordern, daß auch immer mindestens eine Kontrolle, Bestimmung des Index mit einem anderen Bacterium, hinzugefügt wird, um zu erweisen, daß es sich um spezifische Abweichungen handelt. Dadurch werden natürlich die Untersuchungen noch verwickelter und zeitraubender, als sie aus all den schon angeführten Gründen an und für sich sind, und ihre allgemeine Verwertung in der Klinik wird immer schwieriger. Eine genaue Erforschung ihrer Leistungsfähigkeit aber werden wir auf jeden Fall, wenn auch zunächst nur an einzelnen Orten, wo man diesen Untersuchungen viel Zeit opfert, fordern können. Zuletzt lehrt uns wohl die Erfahrung, daß die Schwierigkeit und Mühseligkeit eines diagnostischen Hilfsmittels noch nie seiner praktischen Verwendbarkeit dauernd im Wege gestanden hat, wenn sie nur durch die Zuverlässigkeit aufgewogen wird.

Im allgemeinen wird es also zweckmäßig sein, die Opsoninuntersuchungen so einzurichten, daß erstens die Unterschiede zwischen der

Wirkung des Normalserums und des zu untersuchenden Serums möglichst groß werden und zweitens womöglich von vornherein die Spezifizität der Abweichungen hervortritt. Hier scheint nun ein einfacher Weg darin gegeben zu sein, daß sich ja das Immunopsonin von dem Opsonin des Normalserums durch die Thermostabilität unterscheidet. *Wright* selbst hat als sekundäres Hilfsmittel bei den opsonischen Untersuchungen angegeben, daß im inaktivierten Krankenserum eine verhältnismäßig viel größere opsonische Wirkung zurückbleibt als im Normalserum, auch wenn der Index des frischen Serums in den Grenzen der Normalschwankungen geblieben war. Es scheint aber, als ob sich diese Untersuchungsmethode in der Praxis doch nicht so besonders bewährt hätte, denn es wird in neueren Veröffentlichungen auf sie wenig Gewicht gelegt. Nach den Erfahrungen des Verfassers hält er ihre Durchführung in der Praxis für schwierig, weil bei dem Inaktivieren des Normalserums in sehr wechselndem Maße opsonische Wirkungen zurückbleiben, vermutlich weil sehr geringe Schwankungen in der Temperatur, bei der inaktiviert wird, und in der Dauer, mit der die Präparate dieser Temperatur ausgesetzt sind, den Restbetrag der opsonischen Wirksamkeit um ein mehrfaches der immer kleinen Werte verändern können. Deshalb ist ein Vergleich zwischen inaktiviertem Kranken- und inaktiviertem Normalserum wohl nur dann zulässig, wenn sie auf das genaueste gleich behandelt werden und ein positiver Schluß daraus nur dann, wenn die Phagocytose in ersterem beträchtlich und in letzterem fast Null ist. Das Verfahren von *Wright,* der den Betrag (Index) der opsonischen Wirksamkeit des inaktivierten Krankenserums als Quotient der Freßzahl im frischen Normalserum feststellt, gibt natürlich auch nur dann eine deutliche Steigerung an, wenn die thermostabilen opsonischen Substanzen einen beträchtlichen Wert erreicht haben.

Ein anderer Weg, nur auf Immunsubstanzen zu prüfen, ist es, nur mit bedeutend verdünntem Serum zu arbeiten. In diesem Falle kann die Einwirkung des Serums sehr verlängert werden, da die bakteriolytische Wirkung desselben ausgeschlossen ist. Es wird dann aber wohl zweckmäßig sein, nicht auch die Digestion der Bakterien mit den Leukocyten zu verlängern, sondern nach einem Vorschlag von *Dean* (19) zuerst die Bakterien mit dem verdünnten Serum zu digerieren und später die Leukocyten zuzusetzen. Also auch hierbei wird das Verfahren nur noch umständlicher. Nach den bisherigen Feststellungen kann man annehmen, daß die phagocytosefördernde Wirkung des Normalserums bei hundertfacher oder größerer Verdünnung minimal wird. Immunsera und Krankensera dagegen wirken, wie *Neufeld* und andere Autoren festgestellt haben, in manchen Fällen noch in vieltausendfacher Verdünnung deutlich opsonisch, so daß man hier zu ganz ähnlichen Titerwerten gelangt wie in den Agglutininversuchen. Bei welchem Verdünnungsgrade man zuverlässige diagnostische Ergebnisse erhält, wäre aber für jede einzelne Bakterienart erst mit dem Normalserum auszutitrieren, und dann kann man auf diese Weise nur das Auftreten des Immunserums, nicht aber die schon erwähnte spezifisch negative Phase bei der frischen Infektion feststellen.

Jedenfalls sind auch bei allen derartigen Untersuchungen Kontrollproben, die mit entsprechend behandeltem Normalserum angesetzt werden, unerläßlich, und außerdem Kontrollen mit einem indifferenten Bacterium, um die Variationen des spezifischen Opsonins von den Variationen des

Index gegenüber allen Bakterien zu unterscheiden. Solche nicht spezifische Verminderung des opsonischen Index ist bisher mit ziemlicher Regelmäßigkeit bei Zuckerkranken, bei Thyreopriven und in der Schwangerschaft beobachtet worden.

Die letztgenannte Kontrolle wird in gewissem Maße durch eine sehr elegante Untersuchungsmethode auf Immunopsonin unnötig gemacht, die *Ritchie* (20) erdacht und ausgebildet hat. Sie beruht darauf, daß in mäßig verdünntem Serum jedes in größerer Menge zugesetzte Bacterium das Normalopsonin fast vollkommen absorbiert. Wenn man das so vorbehandelte Serum dann gegenüber dem ätiologisch wichtigen Bacterium prüft, im Vergleich zu einem ebenso behandelten Normalserum, so muß sich die Anwesenheit eines Immunopsonins in viel bedeutenderer Steigerung geltend machen, als bei gleichzeitiger Anwesenheit des Normalopsonins. Das Witzige des Verfahrens von *Ritchie* besteht nun darin, daß er die indifferenten Bakterien nicht etwa erst wieder entfernt, sondern sie so wählt, daß sie im gefärbten Präparat nachher nicht weiter auffallen. Er nimmt nämlich bei der Prüfung des opsonischen Index gegenüber den meisten anderen Bakterien Tuberkelbacillen zur Absorption, und wenn er den tuberkulo-opsonischen Index bestimmen will, nimmt er Colibakterien. In Wirklichkeit sind also bei dem Zusatz der Leukocyten beide Arten von Bakterien vorhanden und jene haben die Wahl zwischen den mit dem Normalopsonin und den mit dem Immunopsonin beladenen. Dadurch werden die Unterschiede in der Phagocytose der letzteren jedenfalls noch deutlicher. Der Untersucher aber färbt und zählt nur die mit Immunopsonin beladenen Bakterien.

Im einzelnen stellt sich das Verfahren von *Ritchie* so dar: Er verdünnt sowohl das Serum des Kranken wie das einer Kontrollperson mit der fünffachen Menge einer Emulsion der indifferenten Bakterien. Eine andere Probe beider Seren wird ebenso mit Kochsalzlösung verdünnt. Nach kurzer Zeit werden von diesen vier Serumverdünnungen je gleiche Mengen mit einer Emulsion der ätiologisch wichtigen Bakterien und den Leukocyten zusammengebracht. Wenn im Krankenserum Immunopsonin vorhanden ist, so zeigt sich in der mit indifferenten Bakterien versetzten Probe die Phagocytose bedeutend verstärkt gegenüber der entsprechenden Probe des Normalserums, wenn auch in den einfach verdünnten Serumproben ein Unterschied in der Phagocytose der wichtigen Bakterienart nur gering oder diese beim Kranken vermindert ist.

Ritchie gibt an, ausnahmslos bei länger bestehender Krankheit, z. B. bei allen sicheren Tuberkulosefällen, auf diesem Wege Immunopsonin nachgewiesen zu haben. Und zwar soll die Probe so fein sein, daß er damit zuverlässig eine Infektion des Menschen mit menschlichen oder mit Rinder-Tuberkelbacillen unterscheiden kann. Ein Immunopsonin gegen letztere hat er in den meisten Fällen von chirurgischer Tuberkulose gefunden. Immunopsonin gegen beide Rassen der Tuberkelbacillen will er nur in einem einzigen Falle beobachtet haben, nämlich in einem Falle von Knochentuberkulose, der schon einer Behandlung mit Tuberkulin, aus Menschentuberkelbacillen, unterzogen worden war.

Obgleich dieses Verfahren an Stelle von zwei, 4 Proben erfordert und ein wenig umständlicher ist als das *Wright*sche, verdient es nach diesen Angaben doch eine sehr genaue Nachprüfung.

Klinische Erfahrungen über die diagnostische Bedeutung des opsonischen Index.

Wenn wir uns nach allen diesen mehr theoretischen und technischen Erörterungen zu den bisherigen klinischen Erfahrungen wenden, so müssen wir feststellen, daß die zahlreichsten Untersuchungen die Tuberkulose betreffen. Aber auch hier finden wir sehr weitgehende Unterschiede in dem Urteil der Autoren. Während die einen die Methode als sehr wertvoll loben, heben andere die Schwierigkeiten der Ausführung und die Fehlerquellen hervor, und viele finden sie, ohne sie ganz zu verwerfen, doch aus diesen Gründen praktisch von geringer Bedeutung.

Den gerade in Deutschland vorwiegend absprechenden Beurteilungen gegenüber steht das Ergebnis der ausgedehnten Untersuchungen von *Turban* und *Baer* (21), die in allem wesentlichen die *Wright*schen Angaben über das Verhalten des opsonischen Index im Verlauf der Tuberkulose bestätigen. Sie konnten nach sorgfältiger Einübung gleichmäßige Bestimmungen bei Gesunden wie bei Kranken machen, und sie fanden, daß ein wesentlich von der Norm abweichender oder in kurzen Zeiträumen schwankender opsonischer Index für die Tuberkulose pathognomonisch sei. Ein dauernd annähernd normaler Index schließe freilich nur eine aktive, nicht eine schleichend sich hinziehende tuberkulöse Erkrankung aus; unter aktiver Tuberkulose wollen sie hier nicht etwa nur die sich ständig ausbreitende, sondern jede mit zeitweiser Resorption des Toxins und dadurch bedingten Krankheitszeichen einhergehende Erkrankung verstanden wissen. Doch auch aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß jedenfalls nur selten die Bestimmung des opsonischen Index diagnostisch wichtig wird, denn in jenen Fällen, in denen ein wesentlich erhöhter oder verminderter oder stark schwankender Index sich finden läßt, wird die Diagnose auch mit den anderen klinischen Untersuchungsmethoden fast ausnahmslos festzustellen sein. *Baer* und *Turban* führen einen Ausnahmefall an, nämlich von Lungensyphilis, bei dem der opsonische Index gegenüber den Tuberkelbacillen dauernd normal war, und die Diagnose auf eine lediglich syphilitische Erkrankung der Lunge nachträglich durch den Erfolg einer Jodkalikur bestätigt wurde.

Zu der so wichtigen Frühdiagnose der Lungentuberkulose scheint also das *Wright*sche Verfahren nicht von großem Wert zu sein. In einzelnen Fällen, deren Verwirklichung in der allgemeinen Praxis freilich nur ausnahmsweise eintreten wird, kann es freilich sehr früh schon deutliche Fingerzeige liefern. So fielen bei zwei Assistenten *Wrights* (6), die im Opsoninlaboratorium arbeiteten und deren Serum, da es mit anderen Proben gemischt als Normalserum verwendet werden sollte, alle paar Tage auf seinen tuberkuloopsonischen Index geprüft wurde, nach anfänglich normalen Werten nach einiger Zeit einsetzende abweichende (dauernd subnormale Werte bzw. beträchtliche) Schwankungen des Index auf. Bei beiden wurden erst Monate nach diesen ersten Symptomen tuberkulöse Erkrankungen manifest. Im einen Fall entwickelte sich eine Epididymitis: dieser Patient hatte ein Jahrzehnt früher an einer tuberkulösen Drüsenaffektion gelitten, die Indexschwankungen und ersten vagen Krankheitssymptome schlossen sich, unmittelbar an eine Influenza an, die also wohl die schlummernde tuberkulöse Infektion erweckt hat. Im andern Fall

wurde eine Lungenaffektion durch den Bacillenbefund sichergestellt, 4 Monate nachdem der Index unter die Norm zu sinken begonnen hatte.

Eine praktische Bedeutung kann die Opsoninbestimmung zur Frühdiagnose vielleicht gewinnen in Verbindung mit der probatorischen Tuberkulinimpfung. Verschiedene Autoren haben nämlich in Übereinstimmung mit *Wright* festgestellt, daß bei Tuberkulösen auch sehr kleine Tuberkulininjektionen, die keinerlei Temperatursteigerung hervorrufen und sicher durchaus ungefährlich sind, eine ausgesprochen negative Phase des opsonischen Index hervorrufen, während sie bei Gesunden auch in dieser Beziehung unwirksam sind. Wenn sich diese Beobachtungen bestätigen sollten und nicht, ähnlich wie bei den neuerdings angegebenen Haut- und Bindehautreaktionen auf das Tuberkulin, die Probe allzu empfindlich sein sollte, indem auch praktisch gesunde Menschen, die einmal eine leichte Tuberkuloseinfektion durchgemacht haben, darauf reagierten, dann würden wir damit eine zwar recht mühsame, aber sichere Methode, einen latenten Tuberkuloseherd im Körper nachzuweisen, besitzen. Wie oben schon erwähnt, steht die Theorie dieser negativen opsonischen Phase noch nicht fest und bietet ein dankbares Untersuchungsfeld.

Forscher verschiedener Nationen haben sich auch dem Verlauf der Opsoninkurve bei Typhus und Paratyphusinfektionen zugewandt. Das Gesamtergebnis ist, daß spezifische Opsonine bei dem Kranken und Genesenden sicher vorhanden sind, daß aber die zahlenmäßige Feststellung des Gehalts an diesen Opsoninen gerade hier sehr großen technischen Schwierigkeiten begegnet. Daher konnte ein gesetzmäßiger Verlauf in bezug auf den Ablauf der Krankheit bisher noch von keinem der Autoren festgestellt werden. Diese Schwierigkeiten beruhen jedenfalls auf dem Nebeneinander der verschiedenen Antikörper, da die Bakteriolysine und die Agglutinine sowohl den Verlauf der Phagocytose im Präparat, wie die Färbbarkeit der gefressenen Bakterien stark beeinflussen. Wenn *Neufeld* recht hat, so müßte man bei dieser Bakteriengruppe vielleicht noch mehr verschiedene opsonisch wirkende Stoffe, als wir oben schon genannt haben, annehmen, da nach ihm auch ein sehr geringer Betrag der Bakteriolyse, wie er in beträchtlich verdünntem Serum zu vermuten ist, opsonisch wirken kann. Jedenfalls sind hier die Schwierigkeiten so groß, daß die opsonische Methode bis jetzt gegenüber den eigentlichen Typhusbakterien keinerlei Vorzug vor den anderen älteren serologischen Untersuchungsmethoden, der Agglutination, Präcipitation, dem bactericiden Reagensglas- und dem *Pfeiffer*schen Meerschweinchenversuch, besitzt.

In gewissen Fällen kann aber die Untersuchung auf spezifische Opsonine vielleicht doch von Bedeutung werden. So ist in einem Falle mehrere Jahre nach überstandenem Typhus die Agglutininprobe negativ, die Opsoninprobe dagegen sehr ausgesprochen positiv ausgefallen. Auch bei gewissen Rassen des Paratyphus, bei denen Agglutinations- und Bactericidieversuche nicht so eindeutig wie bei Typhus ausfallen, könnten die Opsoninproben vielleicht zweckmäßig sein. Sehr wichtig wäre es, wenn ein Verfahren als allgemein anwendbar ausgeprobt würde, um in den ersten Tagen der Krankheit die spezifisch negative Phase der Opsoninkurve zur Diagnose zu verwerten. *Much* (22) hat auf diese Weise eine neue Art von Paratyphus- oder infektiösen Kolibakterien und einen auf ihnen beruhenden infektiösen Darmkatarrh entdeckt. In allen seinen Fällen zeigte sich in den

ersten Tagen der Krankheit eine Verminderung, in den späteren eine Vermehrung des opsonischen Index gegenüber diesen Bakterien, während gegenüber gewöhnlichen Kolibakterien und Typhusbacillen der opsonische Index sich ganz normal verhielt.

Diese Erfahrung läßt es angezeigt erscheinen, die Opsoninuntersuchungen ganz allgemein heranzuziehen, wo es sich darum handelt, die ätiologische Bedeutung eines neu entdeckten Krankheitserregers sicherzustellen, denn hierzu können wir ja niemals allzu viel Kriterien haben. Außerdem können, weniger in der Klinik als im bakteriologischen Laboratorium, die Immunopsonine zu einer sehr wichtigen differential-diagnostischen Bedeutung gelangen. So soll zum Beispiel nach einer aus *Neufelds* Abteilung hervorgegangenen Untersuchung bei den verschiedenen Ruhrbakterien (23) sich die opsonische Wirkung der Immunseren als die am meisten spezifische gezeigt haben.

Sehr brauchbar hat sich die Opsoninprobe endlich bei der Diagnose der epidemischen Genickstarre erwiesen. Freilich nicht bei dem einfach *Wrights* Vorschriften mit einem beliebigen Laboratoriumsstamm folgenden Verfahren, sondern nur nach einer von *Houston* und *Rankin* (24) während einer großen Epidemie in Belfast ausgearbeiteten Methode. Das wesentliche an dieser Methode ist, daß ganz junge Kulturen eines sehr virulenten und auf besonderen Nährböden gezüchteten Meningokokkenstamms benutzt und die Einwirkung des Serums und der Leukocyten nur sehr kurz genommen wird. Unter diesen Umständen ist die opsonische Wirksamkeit eines Normalserums fast gleich 0; die opsonische Wirksamkeit des Krankenserums ist in der Regel so stark, daß schon ein Blick auf die Präparate, ohne jede Auszählung der gefressenen Meningokokken, zu einer Unterscheidung der Krankenserumprobe von der Kontrollprobe genügt. Neben der Phagocytose läßt sich auch die Agglutininwirkung in den betreffenden Präparaten erkennen und auf diese doppelte Weise konnten *Houston* und *Rankin* vom sechsten Tage der Genickstarre an in 95% der Fälle eine sichere Diagnose stellen; auch schon in früheren Stadien bei einem großen Teil ihrer Fälle. Abgesehen von den Schwierigkeiten, die im Beginn einer Epidemie die Beschaffung des gegen das Normalserum resistenten Meningokokkenstammes schaffen kann, ist diese Beobachtungsmethode eine verhältnismäßig einfache und wenig zeitraubende. Nach einigen Veröffentlichungen (24, 25) soll auch sie eine so spezifische sein, daß damit eine Zerspaltung der Meningokokken und der durch sie hervorgerufenen Erkrankungen in zwei Gruppen möglich wäre.

Prognostische Bedeutung des opsonischen Index.

Nachdem wir so die ätiologisch-diagnostische Bedeutung der Opsoninproben erörtert haben, wenden wir uns ihrer prognostischen Bedeutung und dem Wert, den sie für die feinere klinische Diagnose des Verlaufs der Infektion haben soll, zu. Dabei werden wir zur Entscheidung der Vorfrage gedrängt, ob denn die Opsonine überhaupt für den Organismus von wesentlichem Nutzen seien. Falls sie dieses nicht sind, kann das Auftreten eines spezifischen Opsonins gleichwohl ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel sein, wie zum Beispiel auch der Nachweis der Agglutinine, aber jede prognostische Bedeutung desselben würde damit hinfällig werden.

Bedeutung der Phagocytose.

Die Opsonine können natürlich nur dann von wesentlicher Bedeutung sein, wenn die Phagocytose ein wirksames Kampfmittel des Organismus ist. Heute wird von den meisten Forschern, auch früheren Gegnern *Metschnikows*, diese Annahme stillschweigend zugestanden, vielleicht allein *v. Baumgarten* (26) wiederholt unbedingt seinen früheren Ausspruch, daß es nur die schon anderweit geschädigten Bakterien seien, die der Phagocytose verfallen, so daß die Phagocyten nur als Totengräber bezeichnet werden könnten, oder aber daß zum Beispiel bei der Tuberkulose die aufgenommenen Bakterien auch innerhalb des Phagocytenleibes virulent blieben und so die Phagocytose eher einer Verschleppung des Infektionsstoffes als seiner Vernichtung dienen könne. Er weist deshalb den Anhängern der Phagocytose- und Opsonintheorie von neuem die volle Beweislast dafür zu, daß der Phagocytose überhaupt ein wesentlicher Nutzen zukomme.

Dem gegenüber können wir hinweisen auf die in den letzten Jahren zahlreichen Arbeiten, die die intracelluläre Verdauung von Bakterien behandeln (27). Wenn auch nicht alle Bakterien einer vollständigen raschen Auflösung innerhalb der Leukocyten unterliegen und wahrscheinlich die Tuberkelbacillen durch ihre große Resistenz eine Ausnahme bilden, so wäre es doch gekünstelt, die deutliche Umwandlung der Bakterien anders als mit ihrer Vernichtung zu erklären. Und daß die so innerhalb der Leukocyten verdauten Bakterien nicht alle schon vorher wesentlich geschädigt waren, geht aus den Beobachtungen von *Denys* und später *Neufeld* und ihren Mitarbeitern hervor, daß gewisse Sera, die im Tierversuch eine deutliche Schutzwirkung entfalten, nicht nachweisbar bactericid oder antitoxisch, wohl aber ausgesprochen opsonisch wirken.

Freilich werden wir die Phagocytose zur Abwehr der Bakterien nicht für allmächtig halten und wir werden uns immer dessen gegenwärtig bleiben, daß die Opsonine durchaus nicht die einzigen Verteidigungsmittel des Organismus sind. Daß sie aber als solche eine gewisse Bedeutung besitzen müssen, das können wir auch indirekt daraus schließen, daß die virulenten Bakterien Verteidigungsmittel, und zwar verschiedener Art gegen das Opsonieren und gegen die Phagocytose besitzen. Hierher gehört die Bildung spezifisch für die Leukocyten giftiger Toxine, der Leukocidine, wie sie bei Staphylokokken und Streptokokken nachgewiesen sind, die Bildung von Schleimkapseln, die die Phagocytose trotz Anwesenheit von Opsonin unmöglich machen, wie wir es vom Milzbrand- und Pestbacillus wissen (28, 29), die Bildung von Aggressin, das spezifisch die Phagocytose der betreffenden Bakterien verhindert, ohne doch weder die Phagocyten zu schädigen, noch die Opsoninbindung an die Bakterien zu hemmen, wie es die Ruhrbakterien bilden sollen (30) und endlich die Bildung eines höchst interessanten, löslichen und lediglich spezifisch die betreffenden Bakterien vor der Opsonierung (Bindung des Opsonins) schützenden Stoffes, wie er bei virulenten Pneumokokken unabhängig voneinander durch amerikanische und russische Forscher aufgefunden wurde (31, 32). Auch die Widerstandskraft der Tuberkelbacillen gegenüber den Zellenzymen kann man unter diesem Gesichtspunkt betrachten. Insbesondere bei dem schon so viel studierten Milzbrand und bei den Pneumokokkeninfektionen scheinen die Tatsachen außerordentlich schwer entwirrbar zu sein, weil Mikroben

und Metazoenorganismus Angriff und Abwehr mit den mannigfaltigsten Hilfsmitteln, gleichsam wie in einem Festungskrieg mit Minen, Kontreminen usw., zu führen scheinen. Hier ist durch die Opsoninlehre der Pathologie und der Biologie des Parasitismus ein neues ausgedehntes Forschungsgebiet eröffnet, dessen Grenzen wir noch kaum überschritten haben.

In diesen Fällen, in denen die Bakterien in sehr verschiedenen Verteidigungszuständen gegenüber Opsonin und Phagocyten sich befinden können, sind Bestimmungen des opsonischen Index natürlich nur unter besonders günstigen Umständen unter sich vergleichbar und lassen gar keine sicheren Schlüsse zu auf die Möglichkeit und den Grad der Phagocytose im kranken Organismus, in dem sich die Mikroorganismen regelmäßig in einem Zustand höherer Virulenz befinden als in künstlichen Kulturen, die uns zu den Opsoninversuchen dienen.

Aus allen diesen Gründen können die Schwankungen des Opsoningehaltes nur einen sehr relativen Wert zur Beurteilung des Krankheitszustandes und der Abwehrkräfte des Organismus haben, und in der Anschauung *Wrights,* daß aus der Kurve des opsonischen Index auf die Immunität und die Widerstandskraft des kranken Organismus zu schließen sei, können wir nur eine annähernd berechtigte Vereinfachung der komplizierten Sachlage und eine weitgehende Verallgemeinerung aus wenigen Einzelfällen, in denen diese Beziehung tatsächlich bestehen mag, sehen. Das kann uns aber davon nicht entbinden, diese *Wright*schen Grundanschauungen uns zunächst einmal klar zu machen, da sie schon vielfältig in die Praxis übertragen werden und für diese manche nützliche Anregungen bieten.

Wrights Immunitätstheorien.

Wright (5, 1—3) geht von seiner Erfahrung aus, daß bei langwierigen und lokal beschränkten Infektionsprozessen in der Regel ein abnorm geringer Opsoningehalt gegenüber den betreffenden Erregern nachweisbar ist. Seine auch von anderen Forschern bestätigten Schulbeispiele sind die Gelenk- und Drüsentuberkulosen und die durch Staphylokokkeninfektion verursachte Akne und Furunkulose. *Wright* meint, daß der Mangel an spezifischem Opsonin in solchen Fällen vor der Infektion schon vorhanden gewesen sei und dadurch eine verminderte Widerstandsfähigkeit bedingt war, die den Bakterien die Möglichkeit der Ansiedelung gab. Eine mangelhafte Resorption des die Opsoninbildung anregenden Antigens bedinge in diesen Fällen, daß dies Manko bestehen bleibe. Beide Erklärungen erscheinen uns wenig wahrscheinlich und sind keineswegs von *Wright* durch Einzeluntersuchungen bewiesen. Ein dauernder Mangel des Opsonins bei bestehender Infektion kann aber nach *Wright* außerdem durch eine Erschöpfung der antikörperbildenden Organe bedingt sein. Dies sei im kachektischen Endstadium mancher chronischer Krankheiten der Fall. Diese letztere Möglichkeit können wir als höchst wahrscheinlich zugeben, sie tritt aber auch nach *Wrights* eigenen Beobachtungen nur selten ein.

Einen zeitweisen Mangel des Opsonins erklärt *Wright* durch Verbrauch desselben bei reichlicher Resorption von Bakterienmaterial; ihm folge dann bei noch ungeschwächtem Organismus eine reichliche Neubildung desselben. Rasche Schwankungen des opsonischen Index also sprächen für einen aktiven Krankheitsprozeß mit schubweiser Resorption der Bakterien.

Das bezeichnet *Wright* als Autoinokulation, weil man künstlich ein ganz ähnliches Verhalten des Opsoningehaltes durch Inokulation, durch Verimpfen abgetöteter Bakterien, hervorrufen kann. Diese Beziehung zwischen einem rasch wechselnden Opsoningehalt und einem aktiven Krankheitsherd ist recht wahrscheinlich und auch durch die neueren Beobachtungen anderer Forscher bestätigt.

Klinische Erfahrungen über die prognostische Bedeutung des opsonischen Index.

Nach alledem wäre nun zu erwarten, daß jede Heilung mit einem dauernden Hochstand des opsonischen Index einhergehe, und das war auch die ursprüngliche Ansicht von *Wright.* Sie ist aber durch die Erfahrungen, wie er selbst zugibt, nicht bestätigt worden, zum Beispiel hat man bei ausheilenden Tuberkulösen öfters dauernd normale oder sogar subnormale opsonische Indices beobachtet.

Andrerseits lehren verschiedene Beobachtungen, daß auch sehr hohe Steigerungen des opsonischen Index durchaus keine prognostisch günstige Bedeutung zu haben brauchen. Derartige hohe Indexwerte bei ungünstigem Verlauf hat man zum Beispiel bei der Meningitis cerebrospinalis gefunden und auch bei Typhus. *Boehme* (17) hat den höchsten Indexwert aus seiner Beobachtungsreihe in einem Typhusfall erhoben am Tage, ehe ein Rezidiv eintrat; während desselben sank derselbe freilich wieder beträchtlich, aber nachher bei der definitiven Heilung erreichte er durchaus nicht jenen Wert, der vorher den Organismus sogar nicht vor dem Rezidiv hatte schützen können.

Wir können also in derartigen Fällen dem absoluten Wert oder dem Steigen und Fallen des opsonischen Index durchaus keine prognostische Bedeutung zuerkennen, und auch bei der Tuberkulose kann er nur dazu ein Hilfsmittel sein, zu unterscheiden, ob man es mit einem mehr aktiven Prozeß mit reichlicher Resorption von Bakterienmaterial oder einem lokalisierten Krankheitsherd zu tun hat. Aber es ist kaum anzunehmen, daß dabei die Opsoninproben den üblichen klinischen Beobachtungen überlegen seien. Vielleicht würde auch hier eine sichere Trennung zwischen den Werten und den Schwankungen des Normalopsonins und des Immunopsonins weitergehende Schlüsse gestatten, dazu fehlen aber noch alle grundlegenden Beobachtungen.

Therapeutische Verwertung der Opsoninbestimmungen, Bakteriotherapie.

Auf die oben entwickelten Anschauungen von *Wright* über die prognostische Bedeutung des opsonischen Index ist nun die eigentlich therapeutische Verwertung der Opsoninbeobachtungen, die für die *Wright*sche Denkweise so sehr charakteristisch ist und die am allermeisten beigetragen hat, seinen Theorien eine so rasche Verbreitung zu sichern, aufgebaut. Nach *Wright* sollen die regelmäßig wiederholten Bestimmungen des opsonischen Index zur Leitung und Regelung der Behandlung dienen.

Sein Grundgedanke dabei ist, daß eine aktive Immunisierung des Menschen bei währender Infektion möglich sei. Wie er es in dem Schlußsatz eines Vortrags ausgedrückt hat: Der Arzt müsse mehr und mehr ein Immunisator werden. Diese Anschauung, so kühn sie ist, ist nicht unbe-

gründet. Eine aktive Immunisierung müssen wir ja als das wesentliche bei jeder Spontanheilung einer Infektionskrankheit betrachten und auch als die Grundlage der freilich umstrittenen Erfolge der Tuberkulinbehandlung ansehen und in einem Spezialfall ist der Erfolg der aktiven Immunisierung nach stattgehabter Infektion ja unzweifelhaft, nämlich bei der Schutzimpfung gegen die Lyssa. Immerhin unterscheidet sich dieser Fall von den anderen dadurch, daß die Erkrankung nocht nicht ausgebrochen ist, wenn wir die Immunisierung vornehmen.

Von seiner Grundanschauung der aktiven Immunisierung aus hat *Wright* zunächst ganz logisch entwickelt, daß eine Anregung zur aktiven Bildung von Immunkörpern nur dann einen Sinn habe, wenn diese Bildung wegen mangelnder Resorption der betreffenden Antigene gefehlt habe. Nur in solchen Fällen also, in denen der opsonische Index unter der Norm liege (ohne daß es sich etwa um kachektische Kranke handle), und in denen die Einimpfung der abgetöteten Krankheitserreger eine Steigerung des opsonischen Index herbeiführe, nur in diesen Fällen könne man auch auf einen therapeutischen Erfolg wiederholter solcher Impfungen hoffen. Derartige von ihm beobachtete Fälle waren, wie schon oben ausgeführt, die chirurgisch Tuberkulösen und die chronisch rezidivierenden Hauterkrankungen durch Staphylokokken. Bei ihnen haben auch *Wright* und seine Nachfolger nach ihrer Meinung die besten Erfolge der Impfbehandlung gesehen.

Von einzelnen Ärzten wurde dann durchaus unkritisch diese selbe Impfbehandlung auf andere Krankheitsprozesse, bei denen die Verhältnisse ganz anders liegen, zum Beispiel einmal in einer auch von der *Wright*schen ganz abweichenden Technik auf die croupöse Pneumonie angewendet. Aber auch von *Wright* und seinen nächsten Schülern wurden solche Impfungen versucht bei verzweifelten Fällen von Septicämien, die durch Streptokokken oder auch Staphylokokken verursacht waren und in denen zwar ein verminderter opsonischer Index gegenüber dem Krankheitserreger vorhanden war, von einer fehlenden „Resorption" derselben oder ihrer Leibesbestandteile aber doch nicht die Rede sein konnte. Nach den Berichten sollen hier einzelne überraschende Erfolge erzielt sein, auf die wir nicht allzu viel Gewicht legen wollen bei dem unberechenbar wechselnden Verlauf der Sepsis. Immerhin hat *Wright* selbst sich bestimmen lassen, seine ursprüngliche Anschauung über die Anwendbarkeit der aktiven Immunisierung zu erweitern. Um zu erklären, daß in diesen Fällen, in denen das Blut mit lebenden und toten Krankheitserregern schon überschwemmt ist, doch die subcutane Einimpfung abgetöteter Bakterien einen Einfluß ausübe, hat er die neue Hilfshypothese aufgestellt, daß zum mindesten in diesen Fällen der Hauptsitz der die Antikörper produzierenden Zellen das Unterhautbindegewebe sei und nicht die Endothelien der Butgefäße und die Zellen der reichlich vom Blut durchströmten Organe, eine Hypothese, die durch keinerlei andere Gründe als ihre Anwendbarkeit auf den Fall, für den sie geschaffen wurde, gestützt ist.

Bei einer Erkrankung, die regelmäßig mit einer Bakteriohämie einhergeht, bei dem Maltafieber, hat *Wright* ebenfalls die Einimpfung abgetöteter Bakterien, die wir als Bakteriotherapie bezeichnen wollen, empfohlen. Von unabhängiger Seite (33) ist ausgeführt worden, daß sich ein deutlicher Einfluß dieser Behandlungsmethode nicht nachweisen läßt.

Die Anregungen *Wrights* haben in der Praxis hauptsächlich zu einer großen Förderung der Behandlung mit Tuberkulin geführt. Diese ist ja nichts neues und eine gleichartige Bewegung hatte in Deutschland gleichzeitig und ganz unabhängig von den *Wright*schen, damals bei uns noch unbekannten Veröffentlichungen eingesetzt. Das neue an der *Wright*schen Empfehlung der Tuberkulinbehandlung sind nur die sehr kleinen Dosen, die relativ großen Pausen zwischen den einzelnen Impfungen und die Beurteilung, ob man mit den Dosen steigen solle oder nicht, nach dem Schwanken des opsonischen Index und nicht nach dem Fieberverlauf und klinischen Beobachtungen. Zur Empfehlung wesentlich kleinerer Dosen, als sie früher angewendet wurden, waren aber ja auch unabhängig von ihm andere Ärzte gelangt; andrerseits glauben so erfahrene Autoren wie *Turban* und *Baer* (21), daß die kleinsten schon opsonisch wirksamen Dosen einen geringeren therapeutischen Effekt hätten, als sie ihn früher mit etwas größeren Dosen beobachtet hätten. Bei den übrigen recht zahlreichen Autoren, die die Tuberkulinbehandlung, und zwar sowohl in Fällen chirurgischer Tuberkulose wie bei Phthisikern verschiedenen Stadiums nach *Wrights* Grundsätzen durchgeführt haben, durchlaufen die Urteile alle möglichen Grade zwischen der äußersten Skepsis und der begeistertsten Zustimmung. Aber als Quintessenz können wir wohl abziehen, daß auch diejenigen Autoren, die die Grundsätze von *Wright* anerkennen, eine genaue und zuverlässige Kontrolle des opsonischen Index, so daß sich danach allein die Dosierung des Tuberkulins bestimmen ließe, für praktisch undurchführbar halten wegen der allzu großen Arbeitslast für die behandelnden Ärzte.

Andere Behandlungsarten unter dem Gesichtspunkt der Autoinokulation.

Wright selbst hat nun seine Anschauungen auch auf andere Behandlungsarten als die Einimpfung des Tuberkulins ausgedehnt (5, 6). Als Grundlage dient ihm dabei der oben erklärte Begriff der Autoinokulation. Er hat in sehr interessanten Untersuchungen festgestellt, wie bei Phthisikern, aber auch bei Kniegelenkstuberkulose Bewegungen, Herumgehen der Kranken einen Einfluß auf den opsonischen Index haben, ganz analog, als wenn die Patienten eine Tuberkulininjektion erhalten hätten. Er deutet das als die Wirkung einer vermehrten Resorption von Tuberkelbacillensubstanz aus dem Krankheitsherd. Und in demselben Sinne betrachtet er nun auch die Wirkung der Massage, der aktiven und der passiven Hyperämie aus dem doppelten Gesichtspunkte, daß dabei einerseits vermehrte Resorption, also Autoinokulation eintrete, und andrerseits dem Krankheitsherd die im Serum vorhandenen Antikörper in vermehrtem Maße zugeführt und an die zu vernichtenden Bakterien gebunden werden. Die von ihm entwickelten Anschauungen sind nun natürlich nicht in allen Teilen neu und insbesondere hat er eine sehr innige Verquickung der von *Bier* aufgebauten Lehren mit den seinen vorgenommen. Aber seine Anschauungen und Lehren sind gerade in bezug auf die therapeutischen Maßnahmen bei einer so häufigen Erkrankung wie der chronischen Tuberkulose außerordentlich anregend und verdienstlich. Bei alledem dürfen wir nicht vergessen, daß sie auf noch unbewiesenen Hypothesen aufgebaut sind. Auch das Material zu einem soliden Fundament fehlt noch, solange bei den klinischen Beobachtungen

eine Trennung der Opsoninkurven in die des normalen und des Immunopsonins noch nicht vorgenommen ist, und auch die Bedeutung von Veränderungen der Phagocyten, wie sie in vereinzelten Fällen zum Beispiel beim Myxödem neuerdings festgestellt wurden, und weiterhin der Einfluß eines veränderten Gehaltes des Bluts an den verschiedenen Leukocytenformen, wie ihn zum Beispiel *Arneth* genauer zu erforschen bestrebt ist, noch nicht genügend berücksichtigt sind.

Weitere klinische Erfahrungen über Bakteriotherapie.

Wenn wir von der Tuberkulose absehen, so ist die Bakteriotherapie noch nicht in sehr großem Maßstabe angewendet worden. Das von *Wright* empfohlene Verfahren ist in der Hauptsache das folgende (1—3, 34, 35). Als Impfstoff sollen wenn irgend möglich Bakterienkulturen verwendet werden, die frisch aus dem Krankheitsherd oder dem Blut des Patienten gezüchtet sind, also autogene Impfstoffe, wie er sagt. Es müssen natürlich Reinkulturen erzielt sein auf einem Nährboden, auf dem die betreffenden Bakterien möglichst üppig gedeihen, und diese noch jugendlichen Reinkulturen, damit nicht etwa lösliche Toxine in größerem Maße gebildet sind, sollen bei einer Temperatur abgetötet werden, die dazu eben ausreicht, ohne doch das Bakterieneiweiß wesentlich zu verändern, also wenn irgend möglich bei 60°. Die Dosierung der Impfungen soll durch ein Abzählen der eingespritzten Bakterien vorgenommen werden. Ein Verfahren dazu hat *Wright* angegeben, indem er die Bakterienaufschwemmung mit frischem Blut mischt und das Verhältnis der Bakterien zu den Blutkörperchen im Ausstrich durch Auszählen einer Anzahl Gesichtsfelder bestimmt. Diese Methode ist ebenfalls mühselig und erfordert gute Einübung; daß sie aber auch in der Hand anderer Untersucher zuverlässige und gleichmäßige Resultate ergibt, geht aus der Arbeit von *Guerrieri* und *Neisser* hervor. Welche Menge der Bakterien jedes einzelne Mal eingeimpft werden soll, das soll aus den Schwankungen des opsonischen Index erschlossen werden. Die Impfungen müssen einen deutlichen Einfluß auf die opsonische Kurve haben, sie dürfen aber keine allzu tiefe und allzu lange dauernde negative Phase hervorrufen. Nach verschiedenen Angaben, deren objektive Gültigkeit natürlich schwer zu beurteilen ist, soll bei der Einimpfung zu großer Bakterienmengen während einer ausgesprochen negativen Phase eine deutliche Verschlimmerung des Krankheitsbildes erfolgen. Für die ersten Dosen kann man aus den bisherigen Erfahrungen *Wrights* gewisse Anhaltspunkte entnehmen, wie sie zu wählen sind; sie ist natürlich ganz verschieden je nach der Bakterienart, um die es sich handelt. Bei Staphylokokken zum Beispiel werden 100—500 Millionen empfohlen. Wesentlich ist, wie auch schon oben bei den Tuberkulinimpfungen erwähnt wurde, daß die Impfungen nicht zu rasch aufeinander folgen. Nach *Wrights* Anschauung soll jeder einzelnen Zeit gelassen werden zu der Vollendung ihrer Wirksamkeit, und die neue Injektion erst dann erfolgen, wenn der in der positiven Phase gesteigerte Index wieder deutlich zu fallen begonnen hat. Auch einige Nachprüfer sind zu dem Ergebnis gelangt, daß sie mit häufigen, aber wesentlich kleineren Impfgaben, die sie entweder gleichbleibend oder nach dem *Weber*schen Schwellenwertgesetz steigend wählten, weder auf den opsonischen Index noch auf das klinische Befinden einen besseren Einfluß ausüben konnten, als mit den

seltenen Impfungen. Wenn eine Mischinfektion vorliegt, so hält es *Wright* für durchaus nötig, die beiden beteiligten Bakterien zur Behandlung zu verwerten. Die Dosierung von beiden soll aber ganz unabhängig gewählt werden und zweckmäßig wird man mit den beiden die Impfungen nicht gleichzeitig, sondern abwechselnd verabreichen.

Nach diesen Grundsätzen ist nun am häufigsten bei den Staphylokokken-Hautkrankheiten verfahren worden, und wenn auch hier die unabhängigen Nachprüfer großenteils gerade keine begeisterten Urteile hören lassen, so berichten sie doch in ihrer großen Mehrzahl von genügendem Erfolg und nur selten von einem Versagen dieser Therapie. Seltener wurde die Bakteriotherapie angewandt bei chronischen, durch die Eiterkokken veranlaßten Eiterungen. Über besonders günstige Erfolge berichten sowohl *Wright* wie auch deutsche Autoren bei der Behandlung sehr hartnäckiger Fisteln, die nach Operationen eines Eiterherdes im Peritoneum, z. B. nach Blinddarm- oder gynäkologischen Operationen, zurückgeblieben waren (36). Hier handelt es sich häufig um Mischinfektionen. Ebenso haben wir günstige Berichte über die Bakteriotherapie bei Blasenkatarrhen (37).

Ein anderes Anwendungsgebiet sind die Gonorrhoe (38) und Meningitis cerebrospinalis (39, 40), und besonders die hartnäckigen gonorrhoischen Gelenkaffektionen entsprechen ja den theoretischen Anforderungen *Wrights* auf das vollkommenste. Auch hier wird von Erfolgen berichtet, doch nicht von so regelmäßigen und konstanten, wie man gerade in diesem Falle bei der Ohnmacht anderer Behandlungsmethoden und nach den *Wright*schen Theorien erwarten sollte.

Überhaupt, damit können wir diese Betrachtung schließen, besitzen wir in der Literatur über die Bakteriotherapie nach *Wright* viele Berichte von einzelnen Erfolgen, aber keine beweisende Statistik für den Nutzen dieser Methode. *Wright* selbst lehnt es freilich mit Emphase ab, eine derartige Statistik überhaupt zu versuchen, denn er glaubt, der therapeutische Erfolg könne nur durch die Erfahrung des Arztes, der den Fall beobachtet hat, festgestellt werden und lasse sich gar nicht in eine zahlenmäßige, für andere beweisende Form fassen.

Zusammenfassung.

Blicken wir zurück, so finden wir, daß die Untersuchungen von *Wright* und *Neufeld* zunächst innerhalb des engeren Gebiets der eigentlichen Immunitätslehren eine große und erfreuliche Wirkung gehabt haben. Sie haben, wie es scheint, die Vorbedingung geschaffen zur Beendigung des hartnäckigen Streites zweier älterer Theorien, der anfing unfruchtbar zu werden, und zur Einigung von beiden unter neuen und allgemeineren Gesichtspunkten. Sie haben in wenigen Jahren zur Erkenntnis vieler ganz neuer Einzeltatsachen geführt und stellen uns vor eine Fülle neuer Probleme, deren Lösung langjährige eifrige Arbeit erfordern wird.

Zugleich haben uns diese Untersuchungen mit einem ganz neuen diagnostischen Hilfsmittel bekannt gemacht, der Bestimmung des Opsoningehaltes des Blutes. Es gehört unzweifelhaft noch zu den mühevollen und schwierigen, die nur in der Hand geübter Untersucher wertvolle Ergebnisse zu liefern vermögen; aber in einzelnen Fällen hat es sich doch schon praktisch bewährt und es läßt uns hoffen, daß wir in ihm ein Mittel zur ätiologischen Diagnose von Bakterieninfektionen gefunden haben, das an Exaktheit alle bisher bekannten übertrifft.

In die Kampfesweise der Infektionserreger und der Metazoenorganismen gegeneinander haben wir neue Einblicke gewonnen, auch hier ist eine Bahn zu weiteren Erkenntnissen geöffnet. Wenn auch die jetzt verkündete Verwertung der neuen Lehren zur klinischen Prognose uns voreilig erscheinen mag, so können wir doch die Erwartung als berechtigt anerkennen, daß weitere, mit verfeinerten Methoden gewonnene Erfahrungen uns gestatten werden, im einzelnen Krankheitsfall die Abwehrkräfte des Organismus und die Gefährlichkeit der Krankheitserreger viel besser beurteilen zu können, als uns das bisher möglich war.

Endlich hat die neue Theorie ältere therapeutische Maßnahmen unter neuen Gesichtspunkten zu betrachten gelehrt und das hat eine mächtige Anregung gegeben, die Immunisierung mittels abgetöteter Krankheitserreger (Bakteriotherapie) als Heilmittel in einer früher nie erwarteten Ausdehnung zu versuchen. Diese Versuche erwarten ihr Urteil noch aus der vielfältigen klinischen Erfahrung; diese wird aber nichts mehr ändern an der großen theoretischen Bedeutung der Opsoninforschungen.

Literatur.

Aus der Fülle der Arbeiten kann hier nur ein kleiner Teil genannt werden. Diejenigen, die sich näher beschäftigen wollen mit einer hier erwähnten Frage, seien hingewiesen auf die zusammenfassenden und die Einzelreferate des Verfassers in den Jahresberichten über die Immunitätsforschung, herausgegeben von *W. Weichardt,* für die Jahre 1906, 1907 und 1908, außerdem auf das Sammelreferat von *Sauerbeck* in den Ergebnissen der allgemeinen Pathologie usw., herausgegeben von *Lubarsch* und *Ostertag* 1907. Einzeln seien hier nur die grundlegenden und zusammenfassenden Arbeiten von *Wright* und *Neufeld* und solche genannt, auf die im Text unmittelbar Bezug genommen ist. — 1.—3. *Wright* und *Douglas,* Proc. Roy. Soc. London, Vol. 72, 73, 74, 1904—1905. — 4. *Wright* und *Reid,* ebenda, Serie B, Vol. 77, 1906. — 5. *Wright, Sir Almroth,* Principles of vaccinetherapy. Lancet 1907, II.; auch im Journ. Amer. Med. Ass., 1907, II. — 6. *Wright, Douglas* und andere, Lancet 1907, II, pag. 1217. — 7. *Neufeld* und *Rimpau,* Zeitschr. f. Hygiene und Inf., 51. Bd., 1905. — 8. Ders. und Mitarbeiter, versch. Veröff. in Arb. a. d. K. Ges.-Amt, 1905—1908. — 9. Ders., Über bakteriotrope Immunstoffe. Med. Klinik, 1908, Nr. 9. — 10. Ders., Über die Grundlagen der *Wright*schen Opsonintheorie. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 21. — 11. *Manwaring* und *Ruh,* Journ. of exper. Med., Vol. 60, 1907. — 12. *Max Neisser* und *Guerrieri,* Arb. a. d. K. Inst. f. exp. Ther. zu Frankfurt, 4. H., 1908. — 13. *Cowie* und *Chapin,* Journ of med. res., Boston, Vol. 17, 1907. — 14. *Hata,* Zeitschr. f. Hyg. und Inf., Bd. 61, 1908. — 15. *Muir* und *Martin,* Proc. Roy. Soc. London, Serie B, Vol. 79. Brit. Med. Journ. 1906, II, pag. 1783 und 1907, II, pag. 1425. — 16. *Haentjens,* Ned. Tijdskr. v. Geneesk., 1907. — 17. *Boehme,* Münchener med. Wochenschr., 1908, pag. 1475. — 18. *Walker,* Journ. of med. res., Boston, Vol. 16, 1907. — 19. *Dean, Gge.,* Proc. Roy. Soc., London, Serie B, Vol. 79. — 20. *Ritchie,* Brit. Med. Journ., 1907, II, pag. 1419. — 21. *Turban* und *Baer,* Beitr. z. Klinik d. Tub., X, 1908. Münchener med. Wochenschr., 1908, pag. 1993. — 22. *Much, Hans,* Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 10 und 11. — *Haendel,* Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 28. Bd., 1908. — *Houston* und *Rankin,* Lancet, 1907, I, pag. 1213 und Brit. Med. Journ., 1907, II, pag. 1414. — 25. *Taylor, Alice,* Lancet 1907, II, pag. 16. — 26. *v. Baumgarten,* Münchener med. Wochenschr., 1908, pag. 1437. — 27. *Pettersson,* Zentralbl. f. Bakteriol. I. Or., 45. Bd., 1907 und Zeitschr. f. klin. Med., 63. Bd., 1907. — 28. *Gruber* und *Futaki,* Zentralbl. f. Bakteriol., I. Ref., 38. Bd., Beil., 1906. — 29. *Lochlein,* ebenda. — 30. *Weil* und *Tsuda,* Berliner klin. Wochenschr., 1907. — 31. *Rosenow,* Journ. of inf. dis., Chicago, Vol. 4, 1907. — 32. *Tchistovitch* und *Jourevitch,* Compt. rend. hebd. Soc. de biol., Paris 1908, I. — 33. *Basset-Smith,* Journ. of hygiene, Vol. 7, 1907. — 34. *Western G. T.,* Lancet 1907, II. — 35. *v. Eberts* und *Hill,* Amer. Journ. of med. sciences, Vol. 134, 1907. — 36. *Weinstein,* Berliner klin. Wochenschr., 1906. — 37. *Hollister,* Journ. Amer. Med. Ass., 1907, II, pag. 1800. — 38. *Cole* und *Meakins,* Bull. John Hopkins Hosp., Baltimore 1907. — 39. *Birnie* und *Smith,* Amer. Journ. Med. sciences, Vol. 134, 1907. — 40. *Rundle* und andere, Lancet 1907, II, pag. 220.

5. VORLESUNG.

Vergleichende Pathologie des Krebses.

Von

Georg Schöne,

Marburg a. d. L.

Meine Herren! Seit der Begründung der Cellularpathologie durch *Virchow* hat die Lehre von den krankhaften Geschwülsten ihren ersten großen Aufschwung genommen. *Virchow* selbst ist es gewesen, der allen anderen voran hier eine Grundlage gelegt hat, auf der wir weiterbauen; und gerade seine Schüler haben an dem Ausbau der *Virchow*schen Lehre in erster Linie Anteil genommen. Das, was wir am Ende des 19. Jahrhunderts als Resultat der Forschung auf diesem Gebiete ansehen durften, war aber keineswegs allein das Produkt der Arbeit der pathologischen Anatomie. Allerdings hat erst die streng morphologische Methode und vor allem die Anwendung des Mikroskopes es ermöglicht, Ordnung zu bringen in die scheinbar unübersehbare Menge der Erscheinungen, und gewiß sind gerade durch konsequente Arbeit auf diesem Wege Erfolge erzielt worden, von denen sich frühere Jahrhunderte nichts träumen ließen. Aber wir würden uns ein vollkommen falsches Bild von der Entwicklung unserer Wissenschaft machen, wenn wir nicht der Mitarbeit gedenken wollten, welche die Klinik geleistet hat. Die Klinik ist immer die Führerin geblieben. Denn klinische Beobachtung ist es gewesen, die die prinzipiell wichtigsten Unterschiede zwischen den verschiedenen großen Klassen der Geschwülste, ganz besonders zwischen den gutartigen und den bösartigen, zur Evidenz gebracht hat.

Die klinische Beobachtung hat lange Zeit überall da eintreten müssen, wo die rein morphologischen Methoden der Pathologie versagten. Denn zu einer Zeit, als fast die gesamte Medizin bereits die Früchte einer ausgedehnten experimentellen Arbeit genießen durfte, war es auf dem Gebiete der Pathologie der Geschwülste noch immer unmöglich, in größerem Maßstabe experimentell zu arbeiten. Es fehlte an Tiermaterial.

Vergleichende Betrachtung der Tumoren des Menschen und der Tiere.

Stellung der einzelnen Geschwulstformen zueinander. Sarkomumwandlung.

Wenn wir die Entwicklung der normalen vergleichenden Anatomie überblicken und uns vergegenwärtigen, wie durch die Einführung der ver-

gleichenden Methode die deskriptive Anatomie erst zu einer Wissenschaft im strengen Sinne erhoben worden ist, wenn wir uns klar machen, wie anders wir über zahllose Lebensvorgänge zu urteilen gelernt haben, seit wir in ihnen nicht etwas fertig Gegebenes, sondern etwas Gewordenes sehen, so darf es uns fast befremden, daß auf dem Gebiete der Pathologie und speziell auf dem Gebiete der Pathologie der Geschwülste die vergleichende Methode solange nicht die Verwendung gefunden hat, die sie verdient. Zwar würde es vorschnell sein, anzunehmen, daß sich auch in den verschiedenen Formen, welche die Reaktion des tierischen Organismus gegenüber schädigenden und krankmachenden Faktoren annimmt, eine fortlaufende Entwicklung und ein Fortschreiten vom einfachen relativ unvollkommenen bis zum komplizierten vollkommeneren nachweisen lassen werde, aber jedenfalls mußte es von vornherein gerade für die Geschwulstlehre von prinzipieller Bedeutung sein, zu erfahren, ob denn Geschwulstbildungen, wie sie beim Menschen zu den alltäglichen Vorkommnissen gehören, etwa nur dem Menschen allein zukommen, oder ob sie auch sonst im Tierreiche, und zwar in der ganzen Tierreihe oder nur in bestimmten großen Klassen und Ordnungen auftreten.

Einzelbeobachtungen über Geschwülste bei Tieren lagen ja schon seit Jahrzehnten vor. Aber erst ganz allmählich hat sich ein zuverlässiges Material angesammelt, das uns nun gestattet, wenigstens einen ungefähren Überblick über das Vorkommen von Geschwülsten im Tierreich zu gewinnen. Da ist denn zunächst eine merkwürdige und wohl für jeden überraschende Tatsache festzulegen. Es ist bisher nicht gelungen, das Vorkommen echter Tumoren in der Reihe der Wirbellosen mit Sicherheit zu erweisen; denn die einzige hierhergehörige Mitteilung von *Hérubel* über einen Tumor bei Sipunculus nudus ist so knapp, daß sie nicht überzeugen kann, zumal da auch Abbildungen fehlen. Wir können heute nur diese Tatsache feststellen. Wir sind nicht imstande zu sagen: Geschwülste kommen bei wirbellosen Tieren nicht vor. Denn hierfür ist bisher wohl kaum in genügendem Umfange gesucht worden. Sollte aber das Fehlen von Geschwülsten im Kreise der Wirbellosen sich bestätigen, so würde das eine für die Pathologie der Geschwülste grundlegende Tatsache sein.

Solange wir hier nicht völlige Klarheit haben, halte ich es auch für kaum möglich, sich ein Urteil darüber zu bilden, wie weit etwa gewisse Gallenbildungen bei Pflanzen auf einen ähnlichen Prozeß zurückzuführen wären, wie er geschwulstartigen Proliferationen beim Wirbeltier zugrunde liegt. Hier stoßen wir auf eine große Schwierigkeit insofern, als wir bei der Pflanze kein Analogon zu dem beim Tiere weitverbreiteten Entzündungsprozeß kennen gelernt haben. Soweit wir sehen, reagiert die Pflanze auf die verschiedensten Schädigungen, und zwar auch auf solche, die für das Tier einen Entzündungsreiz darstellen würden, mit Wucherungserscheinungen, zwischen welchen wir bisher prinzipielle Unterschiede im Sinne der Entzündung oder der Geschwulstbildung nicht haben aufdecken können. Aber wir finden speziell unter den Gallen der Pflanzen insofern wichtige Unterschiede, als die einen, und zwar die einfacheren, die sogenannten Kataplasmen, zwar zum größten Teil durch Parasiten erzeugt werden, aber, zum Teil wenigstens, einer Differenzierung entbehren, die eine zweckmäßige Beziehung zugunsten dieser Parasiten erkennen ließe. Eine solche Differenzierung kommt in hohem Maße den komplizierteren Gallen, den

Prosoplasmen zu. Und jeder, welcher sich in das Studium dieser Bildungen vertieft, wird erstaunt sein, wie weit die zweckmäßigen Beziehungen reichen.

Wir sehen für die Prosoplasmen der Pflanzen vorläufig kein sicheres Analogon beim Tier oder wenigstens nicht beim Wirbeltier. Es wäre aber doch der Mühe wert, die unendliche Anzahl der parasitären Erkrankungen des Menschen und der Tiere daraufhin anzusehen, ob sich nicht etwa unter ihnen auch solche finden, in welchen der Organismus nicht, wie wir es beim Tier im allgemeinen annehmen, zu seinem eigenen Nutzen, sondern zum Nutzen des Parasiten reagiert. Jedenfalls dürfen wir sagen, daß uns auf dem Gebiete der Geschwülste irgend etwas ähnliches bisher nicht bekannt geworden ist, zumal weil wir bisher keine sicheren Anhaltspunkte dafür gewonnen haben, daß Parasiten überhaupt bei der Bildung von Geschwülsten beteiligt sind.

Im Reiche der Wirbeltiere sind Geschwülste in großer Zahl nachgewiesen worden. Wir können zunächst feststellen, daß Geschwülste gefunden worden sind in allen Klassen derselben. Wir wollen nur die wichtigsten Beobachtungen anführen.

Marianne Plehn hat eine Reihe von malignen Tumoren bei Fischen beschrieben, und zwar Sarkome in der Rumpfmuskulatur des Bachsaiblings, des Nervlings, der Ellritze, ein Myxosarkom in der Orbita der Schleie, Myome, Osteome usw. *Murray* gibt neuerdings die Abbildung und Beschreibung eines Osteosarkoms des Operculums bei einem Schellfisch und berichtet außerdem über ein Angiom am Schultergürtel eines anderen Schellfisches. *Marianne Plehn* hat weiter Carcinome, ausgehend von der Schilddrüse bei Salmoniden, gefunden. *Pick* und *Poll* haben sich mit diesen Tumoren der Salmoniden näher beschäftigt und erklären sie für echte Carcinome, welche stets von der Schilddrüse ausgehen. Die histologischen Bilder sind zwar mannigfaltige, es handelt sich aber doch augenscheinlich um eine einheitliche Geschwulstgruppe. Diese Tumoren treten in manchen Fischzuchten endemisch auf, worauf wir später zurückkommen werden. Sie sind seither vielfach gefunden worden, und *Murray* hat neuerdings auch ein Carcinom bei Gasterosteus spinachia beschrieben, das von der äußeren Haut ausging und hinter dem Anus an der Seite des Tieres gelegen war. Er erwähnt ferner einen merkwürdigen Kiefertumor bei Sebastes marinus var. viviparus, welchen *Haaland* beobachtet hat, und dessen Struktur gleichzeitig Beziehungen zum Odontom und zum Carcinom darbietet.

Auch bei Amphibien, und zwar sowohl bei Anuren wie bei Urodelen, sind allmählich einzelne Tumoren bekannt geworden. Die erste Mitteilung stammt aus dem Jahre 1868 von *Eberth*. Hier handelte es sich um multiple Adenome in der Haut eines Frosches, und *Eberth* hat sehr schöne und beweisende Abbildungen gegeben, hat auch versucht, diese Geschwülste auf andere Frösche zu übertragen; aber — wie es scheint — ohne Erfolg. Von *Smallwood* sind dann bilaterale Tumoren in den Nieren eines Frosches beschrieben worden, die er ursprünglich für Nebennierentumoren gehalten hatte, die aber nach einer erneuten Prüfung durch *Murray* sich als echte Nierentumoren herauszustellen scheinen. *Murray* selbst hat zwei weitere Fälle von Adenocarcinomen der Haut beim Frosch hinzugefügt. *Marianne Plehn* hat schließlich noch Ovarialtumoren bei einem Frosch beschrieben und sie als Carcinome gedeutet.

Die erste Mitteilung über einen Tumor bei Urodelen stammt von *Pettit*, der bei einem Exemplar von Cryptobranchus japonicus ein Fibropapillom fand. *Pick* und *Poll* haben kurz darauf bei einem anderen Exemplar derselben Art ein cystisches Carcinom des Hodens beschrieben. Erst vor kurzem hat dann *Murray* bei Triton cristatus eine an zwei Stellen des Körpers auftretende Geschwulstbildung beschrieben, die er als Carcinom der Hautdrüsen auffaßt. Der eine Tumor saß am Unterkieferwinkel, der andere am Vorderende des Schwanzes. Soweit ich sehe, sind bei diesen Tumoren der Amphibien Metastasen nicht gefunden worden.

Die Kasuistik der Tumoren bei Reptilien ist noch eine sehr kleine. *Pettit* sah ein Fibrom des Magens bei einer Pythonschlange. *Pick* und *Poll* berichten über eine große Struma bei einer Schlangenhalsschildkröte (Platemys geoffroyana), und schließlich hat *Koch* ein Papillom am Hinterkopf von Lacerta agilis beschrieben.

Bei Vögeln waren schon in früheren Jahren einzelne Tumoren beschrieben worden, die aber nicht allgemein als echte Carcinome anerkannt wurden. *Pettit* teilte dann einen Fall von Carcinom der Schilddrüse bei Ara macao mit, *Pick* einen sicheren Fall von Plattenepithelkrebs des Mundbodens bei einer Henne, einen fast analogen Fall *Koch*. Genauer haben sich dann *Michaelis* und *Ehrenreich* mit den Tumoren der Hühner beschäftigt und hier außer einem Fibrom im Mesenterium des Dünndarms und einem Fibrom des Ovariums auch mehrere maligne Tumoren gefunden, vor allem zwei Adenocarcinome des Dünndarms (in einem Fall vielleicht der Tube), die zu einer weitgehenden Metastasenbildung im ganzen Bauchraum geführt hatten. Ein ähnliches Adenocarcinom des Dünndarms hat *Murray* bei einem Schneehuhn beschrieben und schließlich auch ein Carcinom des Ovariums bei einem Kanarienvogel, das zur Metastasierung im Bauchraum geführt hatte.

Die Kasuistik der Tumoren bei Säugetieren ist eine sehr viel reichere als bei allen anderen Tierklassen. Sie sind auch gefunden worden bei einer Anzahl von wilden Tieren, wie sie in Menagerien gehalten werden. Es seien kurz erwähnt die Mitteilungen von *Pettit* über ein Sarkom der Schilddrüse bei einem Schakal, ein Uteruscarcinom bei einer Gazelle, ein Carcinom der Parotis bei einem Schakal, ein Carcinom der Schilddrüse bei einem Opossum; *Murray* berichtet über ein Mammacarcinom von der Löwin.

Am leichtesten der Beobachtung zugänglich sind begreiflicherweise unsere Haussäugetiere gewesen, deren Tumoren schon 1886 von *Johne*, 1889, 1896 und 1898 von *Casper* eingehend berücksichtigt worden sind. Einen neuen Anstoß hat *Sticker* gegeben, der im Jahre 1902 eine große Anzahl von Geschwülsten beim Hunde, bei der Katze, beim Schaf und bei anderen domestizierten Säugetieren zusammenstellte. Von Interesse ist zur Zeit der Bericht von *Murray* aus dem Institut für Krebsforschung in London über eine große Anzahl von Sarkomen und Carcinomen beim Hund und von Carcinomen und Sarkomen bei Katze, Pferd und Kuh. Eine genauere Beachtung haben die Tumoren der Hunde gefunden und unter diesen wieder gewisse eigentümliche, lymphosarkomähnliche Wucherungen, deren primärer Sitz im allgemeinen an den Geschlechtsteilen ist, und welche von Hund auf Hund übertragen werden. Sie metastasieren im ganzen Körper und wachsen nach den eingehenden Unter-

suchungen von *Sticker* und von *Beebe* und *Ewing* nach dem Typus der Geschwülste aus sich heraus. Allerdings ist dies bestritten worden, speziell von *Bashford,* welcher sich auch nicht davon überzeugen kann, daß sie mit Recht zu den echten Tumoren gerechnet werden. Ich kann mir in dieser Frage ein eigenes Urteil nicht erlauben. Gerade diese Lymphosarkome haben in neuerer Zeit Bedeutung deshalb erlangt, weil *Sticker* sie mit Leichtigkeit künstlich von einem Hund auf den anderen hat übertragen können und weil er mit diesem Material eine Anzahl für die Geschwulstlehre wichtiger Versuche angestellt hat. Im übrigen erscheint es bei den Hunden auffallend, daß Mischtumoren bei ihnen vielleicht etwas häufiger sind als beim Menschen, doch ist darüber etwas Entscheidendes vorläufig noch nicht zu sagen. Nach den Erfahrungen, die wir sonst gesammelt haben, würde es nicht Wunder nehmen, wenn in der Tat beim Hunde andere Geschwulstformen in den Vordergrund träten als beim Menschen. Es ist allgemein bekannt, daß beim Pferde die melanotischen Tumoren auffallend häufig vorkommen. Durch die Untersuchungen von *Loeb* ist bekannt geworden, daß beim Rinde Carcinome am Auge sich überraschend häufig wiederholen. Und schließlich ist für die einzige Tierklasse, deren Tumoren bisher auf Grund eines großen Tiermaterials wirklich sorgfältig und systematisch durchuntersucht worden sind (*Apolant, Haaland, Michaelis, Gierke, Murray* und andere), nämlich für die Mäuse, kein Zweifel mehr möglich, daß hier eine ganz bestimmte Geschwulstart, nämlich epitheliale Tumoren der Mamma, allen anderen an Häufigkeit weit voranstehen. Gerade bei der genauen Untersuchung der Mäusegeschwülste hat sich nun gezeigt, welchen Wert die Kenntnis tierischer Geschwülste auch für die menschliche Pathologie gewinnen kann. Wir sind gewohnt, beim Menschen streng zu unterscheiden zwischen Adenomen und Carcinomen. Wir wissen zwar sehr wohl, daß Übergänge zwischen beiden Formen vorkommen, aber wir betrachten sie immerhin nicht als das Gewöhnliche. Es hat nun die Untersuchung dieser epithelialen Mammageschwülste der Mäuse ergeben, daß hier die Grenze zwischen Adenom und Carcinom eine noch viel weniger scharfe ist als beim Menschen. So finden sich in einem und demselben Tumor Partien von rein adenomatöser und von typisch carcinomatöser Struktur. Wir kennen weiter zahlreiche Tumoren, in denen wir die schönen Bilder des Cystadenoma papilliferum neben rein adenomatösen Partien auf der einen Seite und typisch alveolär gebauten carcinomatösen Partien auf der anderen finden. Wir haben früher gewiß eine nähere Verwandtschaft zwischen gutartigen und bösartigen Tumoren, speziell auch zwischen Adenom und Carcinom, in Erwägung gezogen. Wir haben aber doch in der menschlichen Pathologie nur wenige Beispiele gesehen, in denen diese Übergänge so ausgeprägte und in die Augen fallende waren. Es wäre nun gewiß falsch, die Malignität oder Benignität von Geschwülsten allein nach ihrem mikroskopischen Bau beurteilen zu wollen. Aber auch das gesamte klinische Verhalten dieser Tumoren läßt sie in mancher Beziehung eine Art Mittelstellung einnehmen zwischen dem Adenom und dem Carcinom des Menschen. Sie metastasieren seltener als die meisten menschlichen Carzinome, wenn auch weniger selten, als man vielfach anzunehmen geneigt ist. Bereits *Haaland* hat bei ihnen in vielen Fällen Metastasen in den Lungen nachweisen können, und alle späteren Untersucher haben sich davon überzeugt, daß sie hie und da Metastasen in den Lungen setzen. Auffällig

bleibt die Bevorzugung der Lungen. Denn in anderen Organen, speziell Leber, Niere und Milz, sind nur vereinzelte Metastasen bekannt geworden. Weiter bleibt auffällig, daß die Metastasierung sich bei diesen Geschwülsten im Gegensatz zu der Mehrzahl der menschlichen epithelialen Tumoren hauptsächlich auf dem Blutwege vollzieht, denn Metastasen in Lymphdrüsen gelten noch immer als Rarität. Vor allem aber verdient unsere Aufmerksamkeit die Tatsache, daß die Metastasenbildung keineswegs Hand in Hand geht mit einem stark ausgeprägten infiltrativen Wachstum. Man wird zunächst geneigt sein, diesen Tumoren überhaupt jedes infiltrative Wachstum abzusprechen. Denn wie wir uns immer und immer wieder überzeugt haben, lassen sie sich in der großen Mehrzahl der Fälle überraschend leicht und glatt ausschälen. Wenn man aber mikroskopisch untersucht, so findet man doch in den Randpartien ein infiltratives Vermögen gegenüber bestimmten Geweben, z. B. dem Fettgewebe und der Muskulatur. Und die Metastasen, von welchen ich eine Anzahl sehr schöner Beispiele vor Augen habe, wachsen typisch infiltrativ, z. B. auch unter Durchbrechung der Gefäßwände. Alles in allem aber kann nicht bestritten werden, daß das infiltrative Wachstum wenn auch angedeutet, doch quantitativ weit hinter dem der menschlichen malignen Geschwülste zurücksteht. Es scheint mir deshalb die Annahme gerechtfertigt, daß wir es hier zu tun haben mit einer Geschwulstform, die uns beim Menschen nur selten begegnet, wenn sie ihm auch nicht vollständig fehlen mag. Man denke z. B. an gewisse Ovarialtumoren und Strumen. Die Kenntnis der Mäusetumoren wird unsere Augen schärfen und es uns erleichtern, eventuell gewisse, vom allgemeinen Schema abweichende Besonderheiten einzelner menschlicher Tumoren wahrzunehmen.

Wichtig ist, daß bei der Maus auch vereinzelte Tumoren anderer Organe bekannt geworden sind, so z. B. ein Carcinom des Magens, des Darms, Adenome der Leber und der Lunge, ein Chondrom usw. Aber die epithelialen Mammatumoren überwiegen derart, daß alle anderen Geschwülste, speziell spontane Sarkome, als Raritäten anzusehen sind.

Sehr merkwürdig ist es nun, daß der nächste Verwandte der Maus, nämlich die Ratte, ein ganz abweichendes Verhalten darbietet. Von reinen Carcinomen sind bei der Ratte bisher nur etwa vier genauer beschrieben worden, nämlich das verhornende Vulvacarcinom, welches *Hanau* bei drei verschiedenen Ratten gefunden hatte, und ein Adenocarcinom der Mamma, mit welchem *Michaelis* und *Lewin* arbeiten und das sich von den Mäusetumoren zu unterscheiden scheint durch eine stärkere Neigung zu metastasieren und infiltrativ zu wachsen. Außerdem erwähnt auch *Gaylord* neuerdings ein Adenocarcinom der Ratte.

Alle anderen Tumoren der Ratte, welche uns bekannt geworden sind, besitzen eine stark ausgebildete bindegewebige Komponente. *Flexner* und *Jobling* haben eine eigentümliche Mischgeschwulst der Ratte beschrieben, die eine Art Carcinoma sarcomatodes darstellt. Unter den 24 Rattentumoren des Frankfurter Instituts fand *Apolant* 5 Mischtumoren dieses *Flexner*schen Typus, 3 Adenofibrome, im übrigen nur rein bindegewebige Tumoren: 1 Fibrolipom, 2 Fibrome und 13 Sarkome. *Apolant* erinnert an eine Mitteilung von *Isaak Levin* in New-York, der nach Aleuronatininjektion bei der Ratte weniger Abszesse wie bei anderen Tieren, sondern reaktive Granulome sich ausbilden sah. Auch ich selbst habe mich vielfach

bei der Arbeit mit Ratten darüber gewundert, wie stark die reaktive bindegewebige Entwicklung ist in Fällen, wo der Ratte ein Mäusetumor injiziert worden ist. Der Vergleich mit der Neigung zur Keloidbildung bei einzelnen Menschen, welchen *Apolant* anregt, verdient jedenfalls Beachtung. Es ist wohl der Gedanke berechtigt, daß ein Zusammenhang bestehen könnte zwischen dem Überwiegen der bindegewebigen Tumoren bei der Ratte und ihrer speziellen Prädisposition zur Bindegewebsproduktion. *Apolant* geht so weit, mit Vorsicht die Hypothese auszusprechen, daß vielleicht manche spontane bindegewebige Sarkome der Ratte sich erst sekundär aus primären Carcinomen entwickelt hätten. Tatsache ist jedenfalls, daß auch das transplantable Adenocarcinom *Lewins* sich nach wenigen Generationen in ein Sarkom verwandelt hat.

Auf diese **Sarkomumwandlung** werden wir im folgenden näher eingehen. Ich denke, daß aus dem Gesagten klar hervorgeht, welche unverhofften Aufschlüsse schon jetzt die vergleichende Betrachtung der Geschwülste des Menschen und der Tiere ergeben hat.

Die Arbeit mit den Tumoren der Maus hat einen Fortschritt gebracht für unsere Auffassung der Stellung des Carcinoms zum Sarkom.

Wir müssen bei der Erörterung dieses Punktes schon jetzt mit der Tatsache rechnen, daß eine Anzahl der epithelialen Mammatumoren der Maus einer Transplantation zugänglich sind. Es hat sich gezeigt, daß im allgemeinen der durch Transplantation erzeugte neue Tumor den Bau der spontanen Geschwulst wiederholt. Es ist bemerkenswert, daß sich im allgemeinen nur Tumoren von alveolär-carcinomatösem Bau haben transplantieren lassen, wenn auch in einigen Fällen Adenome haben übertragen werden können. So sind von *Gierke* Adenome mit Erfolg auf andere Individuen verimpft worden, von mir und von *Apolant* wenigstens auf andere Stellen desselben Tieres. Nachdem aber überhaupt einmal festgestellt war, daß es sich bei dieser Übertragung von Tumoren von einem Tier auf das andere um eine echte Transplantation der Geschwulstzellen handelt, seitdem betrachtete man die Tatsache, daß der epitheliale Charakter im allgemeinen gewahrt bleibt, als eine selbstverständliche. Und doch mit Unrecht.

Denn im Verlauf der Fortimpfung eines solchen epithelialen Mäusetumors durch zahlreiche Generationen entdeckten *Apolant* und *Ehrlich*, daß der Tumor einen Wandel seiner histologischen Zusammensetzung durchmachte. Etwa von der zehnten Generation an begann nämlich das Stroma zu wuchern und an selbständiger Bedeutung zu gewinnen. Aus dem Stroma erwuchs ein neuer Tumor, ein Spindelzellensarkom, das nun allmählich das Carcinom mehr und mehr in den Hintergrund drängte und schließlich allein übrig blieb. Die bindegewebigen Spindelzellen dieser Geschwulst stammen also nicht von den epithelialen Elementen des Spontantumors ab; an der Entwicklung des Sarkoms aus dem bindegewebigen Stroma des Carcinoms kann kein Zweifel bestehen. *Ehrlich* und *Apolant* konnten bald noch eine zweite und dritte derartige Beobachtung machen. Diesmal kam es zur Bildung eines mischzelligen Sarkoms. Auch *Leo Loeb* hat eine entsprechende Beobachtung gemacht und weiter sind Sarkomumwandlungen bei der Maus von *Liepmann* und von *Bashford-Haaland* beschrieben worden, bei der Ratte von *Lewin*.

Diese Entdeckung hat in der Tat etwas ganz neues gebracht. Denn der größte Teil der jüngeren Pathologen und Kliniker hatte sich dafür

entschieden, daß ein Tumor den einmal angenommenen Charakter des Carcinoms oder des Sarkoms dauernd bewahre. Man wußte wohl, daß ein Carcinom und ein Sarkom in einem Organismus, ja auch in einem und demselben Organ getrennt oder auch ineinander verschlungen wie im Falle des Carcinoma sarkomatodes *(v. Hansemann)* vorkommen können. Aber man hielt daran fest, daß ein Carcinom nie zum Sarkom (und umgekehrt) werden könne. Diese Anschauung, die schon wegen ihrer didaktischen Bedeutung auf das eifrigste verfochten und gelehrt wurde und die deshalb feste Wurzeln geschlagen hatte, kann nach der Entdeckung der sogenannten „Sarkomumwandlung" bei Mäusen nicht mehr zu Recht bestehen.

Es fragt sich, auf welche Weise die sekundäre Sarkomwucherung im primären epithelialen Tumor zu erklären ist. Der erste Einwand, der gemacht werden mußte, daß es sich nämlich überhaupt nicht um primäre rein epitheliale Geschwülste, sondern um primäre Mischtumoren gehandelt habe, ist sowohl von *Apolant* und *Ehrlich* wie auch von *Bashford* und *Haaland* abgelehnt worden, und zwar mit Recht. Denn während der ersten Generationen war von einem Mischtumor nicht die Rede, und die Untersuchungen sind als sorgfältige und sehr vollständige zu bezeichnen. Mit besonderer Sorgfalt haben sich *Bashford* und *Haaland* der Frage angenommen, inwieweit sich das Stroma bei der Transplantation mitübertragen läßt oder zugrunde geht. Für die große Mehrzahl der Fälle haben sie die Befunde der ihnen vorangegangenen Forscher *Jensen, Apolant, Michaelis* usw. bestätigt, daß nämlich das Stroma zugrunde geht, daß also nur die epithelialen Zellen übertragen würden, daß nur diese als echte Geschwulstzellen zu bezeichnen seien, und der transplantierte Tumor Bindegewebe und Blutgefäße aus dem neuen Wirte beziehe. Wir werden aber *Haaland* Recht geben müssen, wenn er es ablehnt, mit Sicherheit die Möglichkeit auszuschließen, daß auch bei solchen Tumoren, bei denen das Stroma bei der Transplantation im allgemeinen vollständig zugrunde geht, hier und da einmal eine bindegewebige Zelle auf dem fremden Tiere mit zum Anwachsen gebracht werde. Es ist nun recht interessant, daß *Haaland* neuerdings über einige Tumoren berichtet, bei welchen von vornherein das Stroma sich als teilweise transplantabel erwies, eine Beobachtung, die nach unseren chirurgischen Erfahrungen von der Transplantierbarkeit ganzer Hautstücke einschließlich der Cutis nicht überrascht. *Ehrlich* hat den Gedanken ausgesprochen, daß, ähnlich wie die epithelialen Zellen des Tumors im Verlaufe fortgesetzter Transplantationen eine sehr erhebliche Steigerung ihrer Virulenz und ihrer Wachstumsenergie erkennen lassen, so auch vielleicht unter Umständen das bindegewebige Stroma im Verlaufe der fortgesetzten Transplantationen zu einer geschwulstartigen Wucherung gebracht werden könne. Später hat er angenommen, daß vermutlich bei der Auslösung der Stromawucherung eine Einwirkung irgend welcher Art von seiten der epithelialen Carcinomzelle mit im Spiele sei, und daß dieser Prozeß auf gewissen auserwählten Tieren, die er mit Vorliebe mit zu Keloid neigenden Menschen vergleicht, einen besonders günstigen Boden finde.

Es ist begreiflich, daß seit dieser Entdeckung die Aufmerksamkeit der Pathologen sich auf Fälle gerichtet hat, in welchen auch beim Menschen eine Kombination von Carcinom und Sarkom in Frage kommt. *Lippmann*, ein Schüler von *v. Hansemann*, hat den größten Teil der bisher bekannten Fälle und Beobachtungen in seiner Dissertation zusammen-

gestellt und auch über eine eigene weitere Erfahrung berichtet. Weiter haben sich dann besonders *H. Albrecht* und *Herxheimer* mit dem Gegenstand befaßt und vor allem auch *Schmorl.* Es liegen nunmehr schon recht zahlreiche Beobachtungen über gleichzeitiges Vorkommen von Carcinom und Sarkom in einem und demselben Organ vor, so z. B. im Uterus, in der Mamma, in der Schilddrüse. Aber die sekundäre Umwandlung eines Carcinoms in ein Sarkom ist, soweit ich sehe, beim Menschen bisher nur in zwei Fällen festgestellt worden. Der erste betrifft den bereits von *Apolant* mitgeteilten Fall von *Schmorl,* in welchem ein Carcinom der Schilddrüse als Sarkom rezidivierte und als Sarkom zu einer allgemeinen Generalisierung führte. Dazu kommt nun ein neuer Fall von *Schmorl,* den er auf der Tagung der pathologischen Gesellschaft in Kiel im Frühjahre 1908 mitgeteilt, hat und der einen Krebs der Prostata betrifft, welcher in der vielfach beobachteten Weise in das Skelettsystem metastasiert hatte, außerdem in die Lungen und in die iliacalen und lumbalen Lymphdrüsen. Diese Lymphdrüsenmetastasen erwiesen sich als rein carcinomatös, dagegen ergab sich bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungenmetastasen der überraschende Befund, daß sie großenteils die Struktur eines Osteochondrosarkoms besaßen und vielfach mitten im Sarkomgewebe typisches Krebsgewebe erkennen ließen, derart, daß das Sarkomgewebe das Stroma des Carcinoms bildete. Daneben fanden sich auch Knoten in der Lunge, die nur sarkomatöse Struktur besaßen. Im Knochensystem fand sich überall neben einer hochgradigen Knochenneubildung eine innige Vermischung von Carcinom und Osteochondrosarkom. An der einen Stelle überwog das Sarkom, an der anderen das Carcinom. Schließlich sei erinnert an den Fall von *Lippmann,* in welchem ein wahrscheinlich rein epithelialer Ovarialtumor eine Reihe von Jahren nach der Exstirpation zu Rezidiven und Metastasen geführt hatte, die nun zum Teil die verschiedenen Stufen der sarkomatösen Umwandlung erkennen ließen.

Es sei auch erwähnt, daß *Lewin* bei der Arbeit mit einem Rattentumor, welcher das Bild eines reinen Adenocarcinoms darbot, und den er in zwei Generationen als Adenocarcinom fortgepflanzt hatte, in der dritten Generation plötzlich in einem Falle das Bild eines Cancroids auftreten sah, derart, daß der größte Teil des subcutan gelegenen, stellenweise noch adenomatös gebauten Tumors sich als ein Plattenepithelkrebs mit typischer Verhornung erwies. Es wuchsen dann die Tumoren in weiteren Generationen teils als Mischtumoren, teils als reine Plattenepithelkrebse, teils als reine Adenocarcinome. In der 6. Generation beobachtete *Lewin* eine deutliche Beziehung zur Haut, von der aus Wucherungen in die Tiefe gingen. Dieser Befund und vor allem das Auftreten des ersten Cancroids nach subcutaner Impfung veranlaßten ihn zu der Annahme, daß es sich hier um eine Einwirkung der eingeimpften Krebszellen auf die Epidermis des geimpften Tieres handle und eine dadurch bedingte Plattenepithelkrebsbildung in derselben. Während die Sarkomentwicklung in den Fällen von *Ehrlich* und *Apolant,* wie ich mich aus eigener Anschauung habe überzeugen können, zweifellos derart vor sich gegangen ist, daß das Sarkom sich aus dem Stroma entwickelte, ohne daß eine Metaplasie der Epithelzellen in bindegewebige in Frage kam, kann ich mir kein Urteil darüber erlauben, ob *Lewin* für seine Deutung einer Übertragung des

geschwulstbildenden Reizes vom transplantierten Adenocarcinom auf die Epidermis des geimpften Tieres wirklich den Beweis bereits erbracht hat. Es liegt immerhin nahe, hier noch an echte Metaplasie zu denken.

Wie dem auch sei, schon diese wenigen Beobachtungen bei Tieren und beim Menschen haben genügt, um das Interesse an der Frage, wie Carcinom und Sarkom sich zueinander stellen, neu zu beleben. Es liegt gewiß jetzt die Gefahr nahe, in einen neuen Fehler zu verfallen, nämlich überall Kombinationen von Carcinom und Sarkom sehen zu wollen, und zwar auch in Fällen, in denen früher die Ableitung des gesamten Tumors aus einer einzigen Zellart ungezwungen gelang. Aber wir dürfen konstatieren, daß für die Arbeit neue Bahnen eröffnet worden sind.

Ätiologie.

Endemisches Vorkommen des Krebses. Reiztheorieen. Chemische Correlation des Wachstums.

Die Frage der Sarkomumwandlung hängt aufs engste zusammen mit der Frage der Ätiologie der Geschwülste überhaupt. Denn in der Tat ist in den Fällen von Sarkomumwandlung im Verlaufe fortgesetzter Transplantationen zum ersten Mal die Entstehung eines neuen Tumors experimentell veranlaßt und genau beobachtet worden. Damit ist ja natürlich das Problem einer künstlichen Erzeugung von Tumoren keineswegs gelöst. Aber es ist doch immerhin ein Fortschritt erzielt worden insofern, als wir gelernt haben, mit der Möglichkeit zu rechnen, daß unter Umständen von einem Geschwulstgewebe ein Reiz zur Neubildung eines Tumors ausgeht, dessen Zellen nicht notwendig von den eingeführten Geschwulstzellen abstammen. In dieser Hinsicht sind bemerkenswert auch die Versuche von *Lewin*, in welchen dieser einem zufällig kurze Zeit vorher laparotomierten und bei dieser Gelegenheit gesund befundenen Hunde intraperitoneal Teile eines epithelialen menschlichen Ovarialtumors einimpfte und hierdurch die Bildung von tumorähnlichen bindegewebigen Knoten veranlaßte, welche sich als steril erwiesen und sich durch Transplantation durch eine Reihe von Generationen auf andere Hunde übertragen ließen. *Lewin* glaubt, daß es sich hier um die Neuerzeugung eines Sarkoms infolge der Einimpfung des menschlichen Carcinoms handele. Ich halte die Frage nicht für spruchreif. Es scheint mir, daß das bisher zur Verfügung stehende Material zur Entscheidung einer so wichtigen Frage nicht ausreicht.

Wir wollen uns nicht näher befassen mit den zahllosen Versuchen, welche in früherer Zeit die künstliche Erzeugung echter Geschwülste zum Gegenstand hatten. Zahlreiche, leider häufig recht kritiklose Mitteilungen liegen vor, daß es gelungen sei, aus menschlichen oder tierischen Geschwülsten den oder jenen Geschwulsterreger zu isolieren, zu züchten und nun durch seine Einverleibung neue Tumoren zu erzeugen. Im großen und ganzen ist zu unterscheiden zwischen einer älteren Zeit, in welcher man Bakterien und andere pflanzliche Organismen als Erreger des Carcinoms beschuldigte, und einer zweiten Epoche, in der die Protozoen die Bakterien ablösten. Aktuelles Interesse besitzt von den Carcinombakterien heute eigentlich nur noch der Micrococcus neoformans von *Doyen*. *Doyen* glaubt sehr regelmäßig aus menschlichen Tumoren einen wohl zu charakterisierenden Kokkus isolieren und züchten zu können. Er glaubt

weiter, daß es gelungen sei, bei verschiedenen Tierarten durch die Einimpfung von Kulturen des Micrococcus neoformans, sei es nun ein Lipom (Hund), sei es epitheliale Wucherungen in Mamma und Leber (Meerschweinchen), sei es epitheliale Wucherungen in der Lunge (Ratte) erzeugt zu haben. Die Abbildungen, welche *Doyen* und sein Schüler *Gobert* geben, haben mich ebenso wenig überzeugt wie die näheren Ausführungen der beiden Autoren. Immerhin soll man über derartige Versuche den Stab nicht brechen, ohne die in Frage kommenden Tiere und Geschwülste selbst gesehen zu haben.

Dasselbe gilt von den Versuchen von *Otto Schmidt*, welche in den letzten Jahren Aufsehen erregt haben. *Schmidt* spritzte Mäusen Schimmel ein, der auf Carcinomen gewachsen und dann lange Zeit fortgezüchtet worden war. In einigen Fällen entwickelten sich nach den Angaben von *Schmidt* bei so vorbehandelten Tieren nach einer langen Inkubationszeit an der Injektionsstelle Neubildungen, welche von maßgebender Seite als echte Geschwülste anerkannt wurden. Es ist nicht unmöglich, daß es auch im Verlaufe der Nachprüfung, welcher *Baisch* diese Versuche von *Schmidt* unterzogen hat, einmal zur Bildung einer echten Geschwulst gekommen ist. Von vielen Seiten sind die Versuche von *Schmidt* nicht recht ernst genommen worden, und zwar wohl deshalb, weil in der Tat das theoretische Beiwerk, das er gegeben hat, einer einigermaßen strengen Kritik nicht standhält. Immerhin ist es schwer einzusehen, wo eigentlich in seinen Versuchen die Fehler stecken sollten, wenn man nicht wunderliche Zufälle annehmen will; und wenn man auch gewiß nicht geneigt sein wird, *Schmidt* beizupflichten in der Deutung der Einschlüsse im Schimmel als der Erreger des Carcinoms, so wird man doch die Möglichkeit, daß Einspritzungen von reizenden Substanzen unter Umständen einmal eine Geschwulstbildung auslösen könnten, nicht von vornherein als unsinnig abweisen.

In Mäusetumoren sind vielfach Spirochäten gefunden worden (*Gaylord* und andere), doch hat sich bisher nichts ergeben, was eine ätiologische Bedeutung derselben nahelegte.

Die Hypothese einer parasitären Ätiologie des Krebses wird vielfach gestützt durch Beobachtungen über das gehäufte Vorkommen von bösartigen Geschwülsten bei Menschen und Tieren. Für eine solche Häufung beim Menschen sind in neuerer Zeit besonders *Behla* und *Sticker* eingetreten. Es ist nicht zu leugnen, daß die malignen Tumoren sich nicht gleichmäßig über das ganze Land zu verteilen scheinen, sondern daß sie in einzelnen Gegenden, zu denen nach *Behlas* Mitteilung z. B. die Gegend von Stralsund gehören könnte, sich auffällig häufen, während in anderen Bezirken Carcinome und Sarkome so rar werden können, daß ausgezeichnete und lange Jahre am Ort ansässige Ärzte die Seltenheit z. B. von Mammacarcinom in ihrer Gegend ausdrücklich hervorheben. Die oft wiederholten Versuche, die Anhäufung von Krebsfällen in europäischen Ländern in Verbindung zu bringen mit bestimmten Wohnplätzen, speziell mit einzelnen sogenannten Krebshäusern, sind vorläufig noch mit Vorsicht zu beurteilen, wenn auch z. B. die Mitteilungen von *Sticker* zu denken geben. Überhaupt müssen wir feststellen, daß die Schwierigkeiten, welche einer zuverlässigen Lösung der Frage entgegenstehen, ob und inwieweit tatsächlich menschliche Krebse sich in gewissen Familien oder gewissen Landbezirken oder Häusern häufen, und wo-

durch eine solche Häufung bedingt sein könnte, so große sind, daß wir uns, wenn irgend möglich, vorerst der Lösung der anderen Frage zuwenden werden, inwieweit eine solche Häufung bei Tieren vorkommt. Hier sind in den letzten Jahren wichtige Fortschritte gemacht worden.

Zunächst sind bei Fischen, und zwar in verschiedenen Züchtereien, Endemieen von Carcinomen der Schilddrüse beobachtet worden (*Marianne Plehn, Pick* u. a.). *Jaboulay* teilt mit, daß in die carcinomfreie Fischzucht in Thonon die Krankheit eingeschleppt wurde mit Eiern, die aus Deutschland eingeführt worden waren, und zwar seien die Tumoren nur bei den aus diesen Eiern gezüchteten Tieren aufgetreten, später auch bei den einheimischen.

Bei Rindern hat *Cooper* bereits im Jahre 1869 9 Fälle von Carcinomen erwähnt und ausdrücklich hervorgehoben, daß 3 davon auf einem bestimmten Grundstück in der Nähe von Chattaris vorgekommen waren. *Loeb* hat dann 1898 und 1899 in Gemeinschaft mit *Jobson* auf Grund von Untersuchungen, die er in den Stock yards in Chicago ausgeführt hatte, mitgeteilt, daß ein häufiger Sitz des Carcinoms beim Rinde in Nordamerika der innere Augenwinkel sei, und daß er eine Ranch nahe Cheyenne im Staate Wyoming gefunden habe, wo dieser Augenkrebs endemisch vorkomme. Es wurden dort beständig etwa 1000 Rinder gehalten, und da jedes Jahr Tiere die Ranch verließen und neue hinzukamen, so waren etwa 2000 Tiere wenigstens während eines Teiles des Jahres auf der Ranch. In den letzten 10 Jahren waren nun dort jährlich 1—2 Fälle eines solchen Carcinoms am Auge beobachtet worden. *Loeb* berechnete, daß die Carcinome dort 50mal so häufig als im Durchschnitt gewesen seien. Bemerkenswert sei gewesen, daß die umliegenden Rinderzüchtereien frei von Carcinomen waren.

Schon *Hanau* hatte innerhalb relativ kurzer Zeit drei Ratten mit Carcinomen der Sexualorgane im Züricher pathologischen Institut gefunden und hatte darauf aufmerksam gemacht, daß alle Ratten des Instituts von vier Tieren abstammten. Auch *Loeb* fand innerhalb relativ kurzer Zeit unter einer verhältnismäßig geringen Zahl von weißen Ratten in wenigen Käfigen eines Laboratoriums drei cystische Sarkome der Thyreoidea. Mit besonderem Interesse sind dann die sogenannten Krebsendemieen bei Mäusen verfolgt worden. *Borrel* hat diesem Gegenstand vom Anfang an sein besonderes Interesse zugewendet. Im Jahre 1902 wurde festgestellt, daß unter 200 Weibchen, welche während zweier Jahre in zwei Käfigen gehalten worden waren, 20 Tumoren vorgekommen waren. Im Laboratorium von *Giard* wurden unter 30 bis 40 Mäusen 7 Tumoren gefunden. Im Laboratorium von *Lignières* in Buenos-Aires 8 Fälle in 3 Monaten, in einer relativ kleinen Zucht in 4 Jahren mehr als 40 Fälle.

Schon *Morau* hatte derartige Beobachtungen gemacht, und weiter haben *Gaylord, Michaelis, Thorel* und andere berichtet, daß in der Tat in bestimmten Mäusezuchten eine auffällige Häufung von Mäusetumoren aufgetreten sei. Auch ich selbst habe gerade im Laufe des letzten Jahres aus einem bestimmten Hause in Berlin nicht weniger als 10 Tumoren grauer Mäuse erhalten. Wichtig ist, daß die große Mehrzahl dieser Tumoren epitheliale Mammageschwülste waren. Es scheint mir, daß an der Tatsache der Häufung gerade des Mäusekrebses ein Zweifel nicht mehr bestehen kann. Denn die Seltenheit dieser Tumoren in den

meisten Zuchten ist allgemein anerkannt und ihr Vorkommen ist von *Bashford* etwa auf 12 : 30.000 berechnet worden. Dagegen möchte ich nur mit der größten Vorsicht herantreten an die Erörterung des Problems, wodurch diese Häufung bedingt ist. Die meisten Autoren sind geneigt, hier eine gemeinschaftliche, durch starke Inzucht mehr und mehr herausgebildete hereditäre Veranlagung anzunehmen. Diese Deutung mag für eine Reihe der angeführten Beobachtungen zutreffend erscheinen, obwohl Züchtungsversuche mit carcinomatösen Müttern (an spontanen Tumoren erkrankt), wie sie von *Borrel* und *Bashford* angestellt wurden, bisher ohne Resultat geblieben sind. Dagegen liegen Mitteilungen sowohl von *Borrel* wie von *Gaylord* vor, die mit hereditären Einflüssen kaum zu erklären sind. Die oben erwähnte, von *Borrel* angeführte relativ kleine Mäusezucht, welche in vier Jahren mehr als 40 Fälle von spontanen Tumoren ergeben hatte, ging ein. Der Züchter erhielt nun 40 neue Mäuse von unverdächtiger Abstammung. Diese Mäuse wurden in dem alten Käfig gehalten und ergaben innerhalb kurzer Zeit drei neue Tumoren. *Gaylord* hatte von *Loeb* einen Käfig übernommen, in dem dieser drei Jahre vorher seine Sarkomratten gehalten hatte. Nun wurden in diesem Käfig innerhalb eines Jahres drei Ratten mit fibrosarkomatösen Tumoren gefunden, deren zwei im Bauch und einer an der Thyreoidea saßen. Jeder, der die Seltenheit solcher Geschwülste kennt, wird hier ungern einen Zufall annehmen, sondern erwägen, ob nicht der Käfig eine Rolle gespielt habe. Außerdem fanden sich auch innerhalb von 10 Jahren unter den verschiedensten Mäusen, die in einem und demselben Käfig gehalten wurden, 60 Fälle von Mammatumoren, und zwar hatte der Züchter seine Mäuse mehrfach radikal erneuert. Von besonderem Interesse ist eine neuere Mitteilung von *Gaylord*, daß in einer und derselben Zuchtanstalt in Massachusetts das endemische Vorkommen sowohl von Mäusetumoren wie von Rattentumoren nachgewiesen worden sei. Während eines Zeitraums von 18 Monaten kamen dort 63 Spontantumoren unter etwa 7000 Mäusen zur Beobachtung (von 51 Tumoren fanden sich 50 bei weiblichen Tieren, 49 waren Mammatumoren, einer ein Vulvacarcinom, einer ein Fibrosarkom des Humerus; alle Mammatumoren waren epithelialer Natur). Als nun der Züchter während des letzten Jahres die Rattenzucht begann (weiße Ratten), fand er unter 1000 aufgezogenen Ratten vier Ratten mit Spontantumoren (drei Fibroadenome der Mamma, ein Adenocarcinom). In der Tat sind ja derartige Beobachtungen höchst merkwürdig, und es erscheint sehr fraglich, ob sie allein mit der Annahme hereditärer Einflüsse zu erklären sind. Man mag wohl geneigt sein, an allgemeine Schädigungen zu denken. Welcher Art diese aber sein mögen, ob belebter oder unbelebter Natur, das entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis. Immerhin geben uns Beobachtungen wie die von *Rehn* über das Auftreten von Blasentumoren bei Farbarbeitern einen deutlichen Wink. Zu denken ist für den Fall der Mäuse, abgesehen von der Beschaffenheit der Käfige, z. B. auch an irgend welche Besonderheiten der Ernährung.

Einen wichtigen Gedanken zur Erklärung von Krebsendemieen äußert *Pick* mit Bezug auf die bekannten Endemieen des Schilddrüsenkrebses bei Salmoniden. Diese Erkrankung kam vor bei Fischen, welche in bestimmten Teichen gehalten wurden, und beschränkte sich nicht auf Fische der gleichen Abstammung. Es war anzunehmen, daß hereditäre Einflüsse jedenfalls nicht den einzigen wichtigen Faktor darstellten. *Pick* hält es

für wahrscheinlich, daß die Carcinome sich entwickelt hatten auf Grund von Strumen, und daß diese Strumen ähnlich wie beim Menschen unter nicht näher bekannten endemischen Einflüssen entstanden waren. Die Entwicklung des Carcinoms auf dem Boden des Kropfes hält er für eine sekundäre Erscheinung und sieht keinen Grund, zur Erklärung dieses endemischen Auftretens des Krebses Parasiten anzunehmen.

Die direkte Ansteckung von einem Tier auf das andere ist bisher nur bei Hunden beobachtet worden, bei welchen zweifellos die, wenigstens von *Sticker* mit Entschiedenheit als Sarkome gedeuteten, Rundzellentumoren durch den Geschlechtsakt übertragen werden. Es ist aber dabei nicht zu vergessen, daß überhaupt diese *Sticker*schen Tumoren sich durch eine Leichtigkeit der Übertragbarkeit auszeichnen, die meines Wissens kaum von einem tierischen Tumor erreicht wird, höchstens von dem Mäusechondrom *Ehrlichs*, das gleich bei der ersten Impfung in etwa 90% der Fälle anging. Wir haben oben auseinandergesetzt, warum z. B. *Bashford* der Ansicht ist, daß es sich bei *Stickers* Geschwülsten nicht um echte Neubildungen handle. *Thorel* und *Michaelis* ist es nicht gelungen, Mäuse krebskrank zu machen dadurch, daß sie sie mit anderen an Krebs erkrankten Mäusen zusammenhielten. Es fehlen deshalb auch die Unterlagen für die in den letzten Jahren besonders von *Sticker* vertretene Anschauung, daß das endemische Vorkommen des Krebses zu erklären sei durch die Übertragung von Geschwulstzellen von einem Individuum auf das andere mit Beschränkung auf die Art. Eine solche Annahme würde zudem zu den wunderlichsten Konsequenzen führen. Da die Transplantationsfähigkeit von Geschwülsten erwiesen ist, so wird ja niemand leugnen, daß in seltenen Fällen vielleicht einmal die Übertragung von einem Individuum auf das andere auf diesem Wege vorkommen mag. Denkt man aber an die gewöhnlichen Tumoren nicht nur der äußeren Haut, sondern auch der inneren Organe, so muß man sich fragen, wie denn die übertragenen Zellen an Ort und Stelle gelangen sollten. Und weiter, warum sie gerade immer diejenigen Organe aufsuchen sollten, aus denen sie dann zu stammen scheinen. Denn nur so würde sich die Übereinstimmung von Tumorzelle und Zelle des Mutterbodens erklären.

Derselbe Einwand ist von *Ribbert* bereits *Kelling* gegenüber geltend gemacht worden, der in einer merkwürdigen Weiterbildung *Cohnheim*scher Ideen sich eine Infektion durch embryonale Zellen der verschiedensten Tiere: Kuh, Schwein, Schnecken, Fliegen usw. denkt, aus welchen sich dann die Tumoren entwickeln sollen. Er glaubt die Herkunft dieser Tumoren nach der Präcipitinreaktion bestimmen zu können. *v. Dungern* hat gezeigt, daß seine Schlüsse nach dieser Richtung hin nicht beweiskräftig sind, wenn auch nicht bestritten werden soll, daß *Kellings* Präcipitin- und Hämolysinreaktionen unter Umständen einen Hinweis geben mögen auf Eigentümlichkeiten des Serums Carcinomatöser.

Es bleibt also vor der Hand bei dem alten Problem, warum sich der Krebs oder die Geschwulst überhaupt im einzelnen Tiere „autochthon" entwickelt. Neben *Cohnheims* Gedanken vom Vergleich des Geschwulstwachstums mit dem embryonalen und den Anschauungen *Ribberts* über die Histogenese des Carcinoms und die ätiologisch wichtige Rolle einer Gewebsverlagerung haben in neuerer Zeit die Reiztheorien eine große Anzahl von Anhängern gefunden.

Seit *Volkmanns* Beobachtungen über den Paraffinkrebs bei Arbeitern haben sich die Kliniker immer mehr und mehr davon überzeugt, daß in der Tat ein Zusammenhang zwischen chronischen Reizen und der Entstehung wenigstens von Carcinomen, vorhanden sein müsse. Es haben sich daher die Chirurgen, unter ihnen *Ernst v. Bergmann,* mit besonderer Vorliebe befaßt mit den Krankheiten „welche dem Krebs vorangehen". Auch der größte Skeptiker wird sich der Einsicht einer solchen Beziehung nicht verschließen, wenn er sieht, wie Zungencarcinome sich aus alten Ulcerationen entwickeln, die durch das Reiben scharfer, cariöser Zähne hervorgerufen waren. Und die Regelmäßigkeit, mit der man in carcinomatösen Gallenblasen Gallensteine vorfindet, wird ebenfalls nur die Deutung zulassen, daß zwischen der Gallensteinerkrankung und der carcinomatösen Degeneration irgend eine, wenn auch vielleicht indirekte und unvollständige causale Beziehung bestehen muß. Allgemein anerkannt sind ferner die sogenannten Lupuscarcinome. Auch die Entstehung von Blasentumoren bei Anilinarbeitern *(Rehn)* kann nichts Zufälliges sein.

In neuester Zeit ist uns eine Ätiologie des Carcinoms aufgedrängt worden, die uns sehr überraschend gekommen ist. Ich meine die Entstehung von Carcinomen der äußeren Haut nach protrahierter Bestrahlung mit Röntgenstrahlen. Es sind von *Sick, v. Unna, v. Wyss, Mac Leod, Riehl, Foulerton, Cornil, Gaucher, Porter, Schümann* usw. derartige Fälle beobachtet worden, und zwar ist es wichtig, daß mehrfach eine Erkrankung an Carcinom, die hierher gehört, bei Röntgentechnikern beobachtet wurde, von denen mehrere der Erkrankung erlagen. In anderen Fällen handelte es sich um die Entstehung von Carcinomen nach der Behandlung von Lupuskranken mit Röntgenstrahlen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es in der Tat nach lange fortgesetzter Bestrahlung mit Röntgenstrahlen unter Umständen zu einer echten Carcinose kommen kann, nachdem vorher die sogenannte Röntgendermatitis vorausgegangen ist. Und wenn von verschiedenen Seiten betont wird, daß hier zum erstenmal, gleichsam wie im Experiment, ein Carcinom künstlich erzeugt worden sei, so ist wenig gegen diese Behauptung einzuwenden. Es ist nur als selbstverständlich zu bemerken, daß wir natürlich doch die näheren Bedingungen der individuellen Disposition und etwaiger anderer unterstützender oder vielleicht entscheidend wirksamer Momente nicht übersehen. Es liegt aber hier ein Beispiel vor, in welchem die Annahme, daß Parasiten mit im Spiele wären, so gezwungen sein würde, daß wohl auch die begeistertsten Vertreter der parasitären Theorie kaum Neigung haben werden, sie für diesen Fall aufrecht zu erhalten. Es ist vielmehr wieder von Interesse, daß ein und derselbe Reiz, nämlich der Röntgenstrahl, welcher unter Umständen befähigt ist, carcinomatöses Gewebe abzutöten, in seiner Wirkung gerade ins Gegenteil umschlagen und eine zur Malignität gesteigerte Erhöhung der Wachstumsenergie auslösen kann.

Sehr viel unsicherer steht es mit der ätiologischen Bedeutung einmaliger Traumen. Und doch ist kaum daran zu zweifeln, daß wenigstens in einzelnen Fällen sich speziell Sarkome im Anschluß an ein Trauma entwickeln. Solange es nicht gelungen ist, beim Tier durch derartige traumatische Einwirkung die Entwicklung eines malignen Tumors auszulösen, werden wir wohl den strengen Beweis für die Bedeutung des einmaligen Traumas nicht erbringen können. Wir werden uns vorläufig damit be-

gnügen, die Möglichkeit eines solchen Zusammenhanges für wahrscheinlich zu halten.

Wenn wir uns allerdings fragen, wie denn chronische Reize, die jedenfalls der allerverschiedensten Art sein können, ihre Wirkung entfalten, so stehen wir vor einem noch vollkommen dunklen Problem. *v. Dungern* und *Werner* haben noch vor kurzem ausführlich eine vielfach experimentell begründete Reiztheorie dargelegt, deren wesentlicher Gedanke der ist, daß den der geschwulstartigen Degeneration verfallenen Zellen die Fähigkeit verloren gegangen sei, eine durch Reiz ausgelöste Wucherung zu beschränken. *Werner* glaubt, daß es ihm gelungen sei, durch Kombination verschiedener Reize die nach seiner Überzeugung wichtigste Eigenschaft der malignen Zellen, die Herabsetzung des Selbsthemmungsvermögens, wenn auch nur in mäßigem Umfange an normalen Zellen hervorzurufen. Hier handelt es sich also um den Gedanken, daß der Reiz direkt auf die der Geschwulstdegeneration verfallenden Zellen einwirke. In demselben Gedankenkreise, nämlich daß Körperzellen in ihrer Wachstumsenergie unmittelbar abhängig werden können von der Einwirkung bestimmter chemischer Faktoren, bewegen sich eine Reihe von Gedanken und Experimenten, die für den weiteren Fortschritt der Forschung von erheblicher Bedeutung werden können.

Der Gedanke einer Störung der **chemischen Korrelation des Wachstums** als eines ätiologischen Faktors für die Geschwulstentstehung hat gerade bei einer Anzahl vorsichtiger. und kritisch denkender Forscher Beifall gefunden. Es kann dies nicht wundernehmen, denn jeder, welcher die glänzenden Versuche von *Starling* kennen lernt, wird Lust haben, den sich hieraus ergebenden Konsequenzen nachzugehen. *Starling* ist es gelungen, experimentell nachzuweisen, daß eine chemische Korrelation zwischen der Evolution der mütterlichen Mamma und der Entwicklung des Foetus vorhanden ist. Durch die Injektion einer aus Kaninchenembryonen gewonnenen und wahrscheinlich kochbeständigen Substanz erzeugte er bei virginellen Kaninchen eine deutliche Hyperplasie der Milchdrüsen, bei multiparen Kaninchen Milchsekretion. Derartige Substanzen bezeichnet er als Hormone. Es ist wichtig, daß er diese, deren er eine große Vielheit im Organismus voraussetzt und denen er eine bestimmende Rolle für die Regulation des Wachstums zuschreibt, insofern näher charakterisiert, als er sie prinzipiell von den eien Antikörperbildung auslösenden Stoffen trennt.

Es ist mir nicht bekannt, daß *Starling* aus seinen Versuchsergebnissen Konsequenzen für die Geschwulstlehre abgeleitet hätte, aber von verschiedenen anderen Seiten sind ähnliche Gedankengänge mit Beziehung auf die Frage der Geschwulstentstehung verfolgt worden.

Es seien hier zunächst ausgezeichnete experimentelle Untersuchungen von *Bernhard Fischer* erwähnt, die darauf abzielten, eine spezifische chemotaktische und damit wachstumauslösende Wirkung gewisser Substanzen auf Epithelien nachzuweisen. Durch Injektion von Sudan- oder Scharlachöl unter die Ohrhaut des Kaninchens hat er merkwürdige Epithelwucherungen erzeugt. Es handelt sich dabei um ein typisches Wachstum des Epithels derart, daß die Bilder, welche sich ergeben, an das Bild eines Epithelialcarcinoms erinnern. Aber *Fischer* denkt nicht daran, diese epithelialen Wucherungen als Carcinome zu bezeichnen; denn nach der Resorption des

Sudanöls folgt eine regressive Metamorphose und eine mehr oder weniger vollständige Resorption der gewucherten Epithelmassen. *Fischer* hat aus seinen Versuchen sehr weittragende Schlüsse gezogen, die, wenn auch vielleicht zu weitgehend, doch anregend gewirkt haben. Er sieht als bewiesen an, daß es Substanzen gebe, die eine direkte spezifische chemotaktische, wachstumauslösende Wirkung auf das Epithel haben. Für diese Substanzen hat er die Bezeichnung Attraxine eingeführt. Er hält es für wahrscheinlich, daß derartige Stoffe in der normalen Entwicklung des Organismus eine Rolle spielen. Wenn man nun eine Vielheit solcher spezifischer Attraxine voraussetze und annehme, daß im kranken Organismus dauernd abnorme Attraxine gebildet werden, welche auf eine von ihrem Mutterboden chemisch differente Geschwulstanlage im Sinne von *Cohnheim* oder *Ribbert* (ausgeschalteter Keim, verlagerter Gewebskeim) eine spezifische chemotaktische Wirkung ausüben, so sei als Folge ein dauerndes schrankenloses Wachstum vorauszusetzen, d. h. die Bildung einer malignen Geschwulst. Um die Transplantierbarkeit von Tumoren zu erklären, hat *Fischer* auch weiter die Hypothese zugelassen, es könnten sich die Zellen eines solchen abgeschlossenen Bezirkes in dem Sinne verändern, daß nunmehr auch normalerweise im Körper vorhandene Stoffe eine chemotaktische Wirkung auf sie ausüben würden.

Von *Jores*, *Stahr*, *Wessely* sind die Versuche *Fischers* mit gutem Erfolg wiederholt worden. *Wessely* hat speziell erhebliche Wucherungen des Conjunctivalepithels an der Übergangsstelle in dasjenige der Lidkante und der Hornhaut erzeugt. Die Deutungsversuche *Fischers* sind nicht ohne Korrektur geblieben. *Wyss* hat speziell darauf aufmerksam gemacht, daß diese Epidermiswucherungen nur zustande kämen, wenn die Injektionen gewaltsam, in größeren Mengen und unter starkem Druck gemacht würden, und er ist geneigt, zur Erklärung der epithelialen Veränderungen eine durch derartige Injektionen hervorgerufene Beeinträchtigung der Zirkulation und Gefäßveränderungen heranzuziehen, denen er überhaupt auf Grund der histologischen Untersuchung zahlreicher Hautcarcinome eine wichtige Rolle bei der Entstehung der malignen Wucherung zuschreibt, und zwar in dem Sinne, daß es sich hier um eine Ausschaltung begrenzter Hautpartieen aus dem allgemeinen Verbande handle (im Sinne *Ribberts*) durch Beeinträchtigung ihrer Ernährung. Auch *Wessely* hält es nicht für erwiesen, daß das Scharlachöl direkt auf die Epithelzellen wirke. Auch er rechnet mit der Möglichkeit einer vermittelnden Rolle des Bindegewebes und der Gefäße. Es wird weiterer Arbeit bedürfen, um hier klar zu sehen. An und für sich aber erscheint der Gedanke einer direkten chemotaktischen Wirkung durchaus diskutierbar.

In ähnlichem Sinne hat auch *Spude* das histologische Bild eines Falles gedeutet, in welchem er ein eben beginnendes Carcinom der Haut annahm. Er glaubte, epitheliale Zellen auf Blutgefäße zuwachsen zu sehen und nahm deshalb an, daß eine Abhängigkeit der carcinomatösen Veränderung von einem hypothetischen, intravasculären Stoff spezifischer Natur bestehe. Diese Substanz denkt er sich als Toxin, d. h. als ein fermentartiges Stoffwechselprodukt eines bestimmten Organsystems, im vorliegenden Falle der Haut, welches vielleicht normalerweise nicht fehle, im Blut von Geschwulstkranken aber vermehrt auftrete oder nicht neutralisiert werde. Das Tatsachenmaterial ist ein geringes.

Auf Grund von phantastischen Vorstellungen von der Entwicklung der Geschwülste aus mehr oder minder reduzierten und differenzierten Wucherungen versprengter Keimzellen, die als Zwillinge des Geschwulstträgers zu bezeichnen wären und die normalerweise angeblich durch Trypsin zerstört würden, hat *Beard* angenommen, daß die Tumorentwicklung im späteren Leben bedingt sei durch das Versagen dieses Schutzes. Er hat daraufhin empfohlen, Trypsin zu therapeutischen Zwecken bei Geschwulstkranken einzuführen. Die bisher mitgeteilten therapeutischen Resultate widersprechen sich vielfach. Wie fast alle zur Behandlung inoperabler Tumoren mitgeteilten neuen Methoden, so hat auch diese eine Anzahl von Autoren gefunden, welche günstiges zu berichten wissen. Im großen und ganzen aber müssen wir doch feststellen, daß durchschlagende Erfolge nicht erzielt worden sind.

Von Interesse im Zusammenhang mit den Vorstellungen von *Beard* sind die neueren Mitteilungen über die Steigerung der antifermentativen Kraft des Serums in Fällen von Carcinom. *Salomon* glaubte nachweisen zu können, daß der Organismus Krebskranker ein antiproteolytisches Ferment bilde. Er fand eine Hemmung der Autolyse des Krebseiweißes durch Serum Carcinomatöser. Ein gewisses Aufsehen haben dann neuere Mitteilungen von *Brieger* erregt, welcher ein deutliches hemmendes Vermögen des Serums Carcinomatöser gegenüber der eiweißauflösenden Wirkung des Trypsins fand. Es sind dies leicht und sicher anzustellende Versuche. Es hat sich von vornherein herausgestellt (*Brieger*, *v. Bergmann* und *Bamberg*), daß hier kein für die Carcinomerkrankung streng spezifischer Befund vorliegt, denn auch bei einigen anderen schweren Erkrankungen hat sich eine solche Steigerung des antitryptischen Vermögens des Serums erweisen lassen. Immerhin wird es der Mühe lohnen, diesen Versuchen genau nachzugehen.

v. Leyden und *Bergell*, welche sich von den Erfolgen ihrer therapeutischen Versuche mit Trypsin nicht für befriedigt erklären konnten, haben sich die Frage vorgelegt, ob nicht gewisse Fermente Tumorgewebe stärker angreifen als normale Gewebe. Der Gedanke, daß Geschwulstzellen, insbesondere Zellen gewisser Carcinome und Sarkome, sich einer Reihe von Noxen gegenüber weniger widerstandsfähig erweisen könnten als die im normalen Verbande des Organismus lebenden gesunden Körperzellen, hat viel für sich; denn auch die Erfahrungen mit der Behandlung oberflächlicher Hautcarcinome, sei es nun mit Röntgenstrahlen, sei es mit Arsenik, sei es mit manchen anderen ätzenden Substanzen, haben uns veranlaßt, eine solche Labilität der Geschwulstzellen in vielen Fällen für möglich zu halten. Nun fanden *Leyden* und *Bergell* in der Tat in der normalen Leber ein neues Ferment, welches sie vom Pankreatin unterscheiden konnten, und welches, in geringen Mengen in mehrere inoperable Tumoren injiziert, einen auffälligen, schnell eintretenden progressiven Zerfall unter dem Bilde einer encymatisch erzeugten Nekrose hervorrief; und auch bei Mäusetumoren konnten sie in ähnlichen Versuchen Rückbildungsvorgänge unter dem Einflusse des Ferments beobachten. Sie legten dabei besonderen Wert darauf, daß eine Selektion gegenüber gesunden Geweben evident war. In derselben Richtung haben dann *Bergell* und *Lewin* und *Bergell* und *Sticker* weiter gearbeitet und festgestellt, daß einmal die Leber carcinomatöser Mäuse schwächer wirkte als diejenige

normaler Tiere, und daß weiter Einspritzung von Lebersaft in transplantierte Lymphosarkome des Hundes *(Sticker)* zu einer Rückbildung führte. *Bier* hat, ausgehend von ähnlichen Gedanken, Einspritzungen artfremden Blutes bei Carcinomkranken empfohlen und glaubt in einigen Fällen einen rückbildenden Einfluß derselben sowohl auf maligne Tumoren wie auch auf die hypertrophische Prostata gesehen zu haben. *Hofbauer* und *Sticker* haben dann die Wirkung dieser Injektionen artfremden Blutes mit einem gewissen Erfolg verstärkt durch die Kombination mit Atoxylgaben, welche allein nur eine geringe Wirkung haben.

Auf Grund ihrer Versuche nehmen *Leyden* und *Bergell* an, daß das ungehinderte Wachstum des Tumors begründet sei in dem Mangel oder dem ungenügenden Gehalt des Organismus an einer wahrscheinlich spezifischen fermenthydrolytischen Kraft.

Blumenthal erklärt das destruierende Wachstum des Krebses aus einer Abartung des Krebseiweißes, und zwar speziell in dem Sinne, daß die Krebszelle im Gegensatz zu normalen Zellen ein heterolytisches Ferment bilde, welches das Eiweiß der Organe abzubauen imstande sei. Eine Steigerung der Autolyse im Krebsgewebe ist zuerst von *Petry* festgestellt worden.

Jakoby hat nachgewiesen, daß die autolytischen Vorgänge in den einzelnen Organen insofern spezifischer Natur sind, als Lebersaft die eiweißlösende Kraft von Lungengewebe zunächst nicht beeinflußt, sondern nur einen fortschreitenden Abbau bereits gebildeter Albumosen hervorruft. Sowohl *Blumenthal* wie *Neuberg* kamen dann zu dem Ergebnis, daß im Gegensatz zum normalen Organgewebe im Carcinom Fermente auftreten können, welche auch das Eiweiß anderer Organe abbauen, welche also eine heterolytische Kraft besitzen.

Mir scheint, daß die Kritik, welche *Lewin* an diesen Versuchen übt, richtig ist. Es ist ja zweifellos die Änderung der fermentativen Vorgänge in malignen Tumoren von großem Interesse, und die Annahme von *Blumenthal*, daß es sich hier um etwas für das destruierende Wachstum des Carcinoms wesentliches handle, ist bestechend. Aber ich muß mich dem Einwand *Lewins* anschließen, daß wir nicht wissen, ob die Abartung der Krebszelle „eine primäre oder sekundäre ist“ und deshalb erscheint es verfrüht, diese Befunde in ätiologischer Hinsicht zu verwerten.

Albrecht sieht ebenfalls in der Störung des Chemismus der Krebszelle ein wesentliches Moment für die Erklärung ihres malignen Wachstums, und zwar in dem Sinne, daß die Assimilation in ihnen gegenüber allen sonst vermehrt assimilierenden Zellen in dem Sinne verändert sei, daß anstatt einer Umsetzung in eine für die Organarbeit geeignete Form irgend eine Art von Bindung, Festlegung, Inaktivierung der aufgenommenen Stoffe erfolge bis zu einer für die Teilung der Zelle ausreichenden Menge und Form.

Ehrlich hat sich bisher in der Frage der Ätiologie der Tumoren nur wenig geäußert, und ich glaube, daß diese Zurückhaltung bei dem jetzigen Stande der Dinge wohl begründet ist. In den wenigen Bemerkungen, die er bisher hat verlauten lassen, geht er aus von der Tatsache, daß die spontanen Tumoren der Mäuse sich nur in seltenen Fällen auf andere Mäuse übertragen lassen, und er folgert daraus, daß die Spontantumorzellen dem Durchschnittsorganismus der Maus gegenüber keine höhere

Affinität der Receptoren zu den Nährstoffen besitzen. Er kommt daher im Gegensatz zu *Albrecht* zu dem vorläufigen Schluß, daß das Wesen der Tumorentstehung in einer ganz allgemein eingetretenen Affinitätsverminderung der betreffenden Receptorenapparate des ganzen Organismus resp. bestimmter Systeme bedingt sei. Wenn man *Ehrlichs* Arbeit vor allem auf dem Gebiete der später näher zu erörternden atreptischen Immunität näher verfolgt, so wird man vermuten dürfen, daß er das letzte Wort in der Frage der Ätiologie noch nicht gesprochen hat.

In allen diesen Theorieen und Hypothesen sehen wir den Gedanken einer Störung der normalen Korrelation des Wachstums wirksam. Dieser Gedanke darf gegenüber den früheren rohen Versuchen, die Entstehung von Geschwülsten mit Gewalt auf die Einwirkung beliebiger, völlig hypothetischer Parasiten zurückzuführen, als ein wesentlicher Fortschritt bezeichnet werden. Es liegt darin vor allem der Ausdruck einer bescheidenen Anerkennung der Tatsache, daß die Regulation des normalen Wachstums uns vorläufig in der Hauptsache eine Terra incognita ist, und das Geständnis, daß wohl kaum ein tieferer Einblick in die Geschwulstentstehung zu gewinnen sein werde, bevor wir hier nicht tiefer eingedrungen sind. Es sind ja zwei verschiedene Dinge, welche wir erkennen wollen. Einmal handelt es sich für uns darum, zu wissen, welche äußere oder innere Schädigungen des Organismus einen Einfluß im Sinne der Geschwulstbildung ausüben; in diesem Sinne darf als ein Resultat betrachtet werden die Erfahrung, daß Schädigungen, die wir vorläufig unter dem Begriff „Reiz“ zusammenfassen, in der Tat bei der Entstehung von Geschwülsten eine Rolle spielen können (Röntgenstrahlen usw.). Nach allem, was wir bisher wissen, scheinen diese Momente nicht einheitlicher Natur zu sein, so daß es sich demnach vermutlich nicht um eine spezifische Ursache maligner Tumoren, sondern vielleicht um eine große Anzahl verschiedener ätiologisch wirksamer Faktoren handeln würde, unter welchen hier und da vielleicht einmal belebte Wesen im Spiel sein könnten.

Das tiefere Interesse aber geht dahin, zu erkennen, in welcher Weise derartige ätiologisch wirksame Momente auf die normale Zelle einwirken, welche Änderungen ihres Haushaltes die Zelle nunmehr zu ihrem aus der Korrelation des Organismus herausführenden Wachstum zwingen, und welcher Art der Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung hier sein mag.

Transplantation von Tumoren.

I. Allgemeines.

Natürliche Resistenz. Künstliche Beförderung des Wachstums. Atreptische Immunität.

Als charakteristisch für eine große Anzahl von Bestrebungen einer nun schon vergangenen Zeit, die die Aufklärung der Ätiologie und Therapie von Tumoren verfolgten, darf die Tatsache bezeichnet werden, daß dem oder jenem Forscher ein mehr oder weniger glücklicher Gedanke kam und er nun, von diesem beherrscht, alles daran setzte, ihn als richtig zu erweisen oder auf seine Richtigkeit zu prüfen. Niemand wird bestreiten, daß in der Verfolgung bestimmter Hypothesen nicht nur ein großer Reiz

liegt, sondern auch ein sehr wesentliches Moment für die weitere Ausbildung der Fragestellung. Ein solches Verfahren hat sich auch in den empirischen Wissenschaften wiederholt als fruchtbar erwiesen. Aber es erscheint doch notwendig, genau zu prüfen, in welchem Stadium ihrer Entwicklung diese Wissenschaften sich damals befanden. So ist gewiß in der Chemie dadurch, daß die Atomtheorie zur Arbeitshypothese wurde, und daß nun eine Konsequenz nach der anderen mit einem vielfach außerordentlichen Aufwand an geistiger Arbeit gezogen und experimentell geprüft wurde, ein glänzender Fortschritt erreicht worden, und auch in der Immunitätslehre ist ein ähnliches Verfahren auf Grund der von *Ehrlich, Metschnikoff, Bordet, Pfeiffer* usw. geschaffenen theoretischen Grundlage bis heute fruchtbar gewesen und verspricht noch weiter fruchtbar zu bleiben. Aber es liegt in dieser Art der Arbeit auch eine Gefahr, und zwar vor allem dann, wenn eben die Fundamente noch nicht so weit gesichert sind, daß Gedanken sich zwingend und lebenskräftig entwickeln können. In der Geschwulstlehre befinden wir uns vorläufig noch in einem Stadium, in welchem wir uns hüten müssen, etwa auftauchenden und vielleicht faszinierenden Ideen allzu stark nachzugeben. So groß unser morphologisches Wissen auf diesem Gebiete ist, so gering ist bisher auch trotz der Fortschritte der letzten Jahre unser biologisches Erkennen geblieben. Und deshalb handelt es sich vorläufig darum, gerade auf dem Gebiete der Biologie der Tumoren Tatsache an Tatsache zu reihen, immer und immer wieder den zurückgelegten Weg kritisch zu übersehen und dann erst den Blick vorwärts zu lenken.

Gerade für eine derartige Arbeit hat die Beschäftigung mit der Transplantation tierischer Tumoren ein Gebiet eröffnet, auf welchem bereits mancher Erfolg erzielt worden ist und auf dem wir noch schöne Funde machen werden. Diese Hoffnung hat schon seit vielen Jahren einer großen Anzahl von Forschern vorgeschwebt, und in dieser Beziehung ist allerdings der leitende Gedanke bestimmend für den Fortschritt geworden.

Die Bestrebungen, Geschwülste auf Tiere in größerem Maßstabe zu übertragen und so ein Material zu schaffen, mit welchem rationell gearbeitet werden könnte, gehen zurück auf die Mitte des vorigen Jahrhunderts. Sie sind vielfach eingehend gewürdigt worden. Seit *v. Langenbeck* wurde vor allem die Überpflanzung menschlicher Geschwülste auf Tiere versucht. Das Resultat ist trotz mancher angeblicher Erfolge doch ein negatives geblieben. Wir haben einsehen lernen, daß Geschwülste sich im allgemeinen auf artfremde Tiere ebensowenig übertragen lassen als normale Gewebe. In neuerer Zeit sind allerdings zwei Beobachtungen mitgeteilt worden, welche zur Vorsicht mahnen. *Dagonet* glaubt ein menschliches Peniscarcinom durch intraperitoneale Impfung auf die Ratte übertragen zu haben und er berichtet, daß er ein Jahr nach der Einspritzung in Netz und Leber Knoten gefunden habe, welche wie die menschliche Geschwulst den Bau eines Plattenepithelcarcinoms erkennen ließen. Auch *Werner* fand bei einem alten Hunde, dem er ein menschliches Oberkiefercarcinom implantiert hatte, eine echte maligne, epitheliale Bildung, die zu ausgedehnten Metastasen im ganzen Bauchraum geführt hatte. Aber er selbst wagt nicht mit Sicherheit einen Zufall auszuschließen.

Wir wollen nicht unterlassen, an dieser Stelle an die Versuche von *Jürgens* zu erinnern, der Melanosarkom vom Menschen auf Kaninchen

übertragen haben will. Von Interesse sind weiter die Mitteilungen von *A. Vischer*, welcher ebenfalls Melanosarkom vom Menschen intraperitoneal auf Kaninchen und Meerschweinchen übertrug und nach zwei Monaten kleine Knötchen von schwarzer Färbung in der Peritonealhöhle fand, die er aber selbst nicht als Tumoren anspricht. Schließlich sei auch ein Versuch von *Reale* erwähnt, der ein sogenanntes Sarcoma cutaneum idiopathicum haemorrhagicum *(Kaposi)* auf das Kaninchen übertrug und nach zwei Jahren ein Wachstum bis Kastaniengröße konstatierte. Er glaubte hier ein endotheliales oder Lymphosarkom vor sich zu haben. Ich erinnere ferner noch einmal an die bereits oben genauer beschriebenen Versuche von *Lewin*, in welchen er durch Injektion eines epithelialen Ovarialtumors in die Peritonealhöhle des Hundes transplantable Sarkomknoten erzeugt haben will.

Man mag mit Recht geneigt sein, alle diese Angaben über das Gelingen von Geschwulsttransplantationen vom Menschen auf das Tier mit lebhaftem Mißtrauen oder wenigstens schärfster Kritik zu beurteilen. Man kann sich aber doch der Einsicht nicht verschließen, daß die Frage nicht ohne weiteres erledigt wird mit der Annahme, daß in jedem Falle das eingeführte Geschwulstgewebe, ohne je irgendwelche Wucherungserscheinungen selbst zu zeigen oder solche im Gewebe des Wirtes hervorzurufen, zugrunde gehe. Auf die eine Seite des Problems, ob nämlich eine Reizübertragung vom transplantierten Geschwulstgewebe auf die normalen Gewebe des Wirtes selbst statthaben kann, sind wir oben bei der Besprechung der Sarkomumwandlung bereits eingegangen. Ich möchte hier nur die Frage des Anwachsens der transplantierten Zellen selbst erörtern. In dieser Hinsicht ist eine bestimmte Möglichkeit zu bedenken. Es ist z. B. bekannt, daß *Langenbeck* über die erfolgreiche Transplantation eines Carcinoms vom Menschen auf den Hund berichtet hat, und zwar nach intravenöser Injektion von Krebsbrei. Es sollen zwei bis drei linsengroße Knoten in den Lungen entstanden sein, und es ist wichtig, daß auch die mikroskopische Untersuchung die Diagnose Carcinom ergab. Wenn wir aber näher zusehen, so finden wir, daß dieser Befund schon 10 Tage nach der Impfung erhoben wurde, und wenn wir uns dann in der Literatur umsehen, so finden wir weiter noch andere Mitteilungen über angeblich positive Krebsübertragung vom Menschen auf Tiere, die angeben, daß die pathologisch-anatomische Untersuchung ähnlich kurze Zeit nach der Übertragung vorgenommen wurde. Man hat solche Angaben bisher einfach damit abgetan, daß man sie wegen der kurzen, zwischen Impftermin und Feststellung des Resultates verflossenen Frist für unzulänglich und unbrauchbar erklärte. Man wird aber angesichts allgemeiner Erfahrungen über Transplantationen, sowohl zwischen verschiedenen Individuen derselben Art wie zwischen Angehörigen verschiedener Spezies, derartigen Befunden in Zukunft eine größere Aufmerksamkeit zu widmen haben. Es ist nämlich eine bekannte Erfahrung der Chirurgen, daß von einem Menschen auf den anderen übertragene Hautstücke sich oft Tage und Wochen frisch halten, um dann doch zugrunde zu gehen. Dasselbe Ergebnis haben auch Versuche gezeigt, die sich mit der Übertragung von Hautlappen von der Maus auf andere Tiere, Mäuse, Ratten und Kaninchen befaßten *(Schöne)*. Auch hier zeigte sich nämlich, daß diese Hautlappen auf dem fremden Tier keineswegs ohne weiteres zugrunde gingen,

sondern sich oft bis an 10 Tage lebensfrisch erhielten. Es ließ sich dies anschaulich nachweisen, indem es z. B. gelang, einen Hautlappen vom Ohr des Kaninchens, der bereits drei Tage in einem Hautdefekt der Maus eingepaßt gewesen war, wieder auf dem Tier anzuheilen, von dem er stammte. Dagegen sind solche Versuche, wenigstens mit Hautlappen von Mäusen, bisher nicht gelungen, wenn man sie einige Tage auf Fröschen oder Schleien verweilen ließ. Hier schienen vielmehr die Lappen jedesmal schnell zu verfallen. Es hat sich nun weiter gezeigt, daß tierische Gewebe, welche auf ein Individuum einer fremden Art verpflanzt werden, dort nicht nur passiv einige Zeit aushalten können, sondern vielmehr, wenigstens während einiger Tage, unter Umständen auch eine gewisse Proliferation erkennen lassen. Zunächst hatte schon vor einigen Jahren *Ribbert* mitgeteilt, daß Hautstückchen vom Menschen und Meerschweinchen in subcutane Taschen des Kaninchenohres übertragen, dort drei Tage lang Wucherungserscheinungen darboten, dann aber regressiven Metamorphosen unterlagen. Mit diesen Versuchsergebnissen war bereits ein Fortschritt erreicht gegenüber den Resultaten von *Beresowsky*, welcher weder nach der Transplantation von Froschhaut auf den Hund und das Meerschweinchen, noch bei derjenigen von Hundehaut auf das Meerschweinchen irgendwelche Wucherungserscheinungen des transplantierten Stückes gesehen hatte. In neuester Zeit haben nun *Loeb* und *Addison* sehr hübsche Versuche veröffentlicht, in denen sie zeigten, daß die Wucherungserscheinungen auf verschiedene fremde Arten übertragener Hautstücke vom Meerschweinchen noch länger anhielten, als es *Ribbert* beschrieben hatte, und zwar fanden sie eine Dauer des Wachstums von 8 Tagen bei der Übertragung auf das Kaninchen, von 7 und 5 Tagen bei der Übertragung auf den Hund und die Taube. Dagegen zeigte sich nach der Verpflanzung auf den Frosch überhaupt kein Wachstum. Das wichtige Resultat dieser Versuche von *Loeb* und *Addison* ist vor allen Dingen das, daß die Wachstumsenergie transplantierter Hautstücke eine wesentlich verschiedene ist, je nach der Art, auf welche das Gewebe übertragen wird. Und es scheint in der Tat, daß wenigstens innerhalb gewisser Grenzen hier der Grad der Verwandtschaft der beiden Arten von Einfluß ist.

Wenn wir nun die oben erwähnten Übertragungsversuche mit menschlichen Carcinomen auf Tiere im Lichte dieser neueren Untersuchungen betrachten, so werden wir geneigt sein, anzuerkennen, daß unter Umständen vielleicht menschliche Tumoren, wenigstens einige Zeit lang, Proliferationserscheinungen auch auf unseren verschiedenen Versuchstieren zeigen können. Wir werden allerdings nach wie vor allen Mitteilungen über eine dauernde Übertragung von Geschwulstgewebe vom Menschen auf das Tier gegenüber zweifeln. Zwar erscheint es nicht ausgemacht, daß man Erfahrungen mit der Transplantation von normalen Geweben ohne weiteres auf die Pathologie der Geschwülste übertragen darf. Wir werden aber im Laufe unserer Betrachtung noch mehrfach festzustellen Gelegenheit haben, daß hier eine weitgehende Parallele besteht, wenn sie auch keine absolute ist.

Für unsere Frage der Übertragung von Tumoren vom Menschen auf das Tier sind von entscheidender Bedeutung die Versuche *Ehrlichs* über Übertragung von Mäusetumoren auf die Ratte geworden, die erst den Anstoß zu den oben erwähnten Versuchen von *Loeb* und mir mit

normalen Transplantationen gegeben haben. *Ehrlich* fand nämlich, daß die transplantierten Geschwulstzellen auf der Ratte 5 Tage lang ebenso lebhaft wachsen wie auf der Maus. Dann aber steht das Wachstum still, und es folgt regelmäßig eine vollständige Resorption der gewucherten Geschwulstmasse. Es gelang nicht, den auf der Ratte gewachsenen Tumor direkt auf andere Ratten zu übertragen. Dagegen wucherte der Rattentumor, auf die Maus zurückgebracht, in der alten Weise fort. So hat *Ehrlich* 14 Generationen hindurch die Zickzackimpfung zwischen Maus und Ratte fortsetzen können, ohne eine Abnahme der Wachstumsenergie zu konstatieren.

Mit diesen Versuchen ist zunächst einmal der Beweis geliefert, daß Geschwülste von hoher Wachstumsenergie in der Tat, wenigstens auf nahe verwandten Arten, einige Tage lang eine Zellvermehrung aufweisen können. Es gibt aber gleichzeitig dieser Versuch *Ehrlichs* auch einen Hinweis darauf, daß es voraussichtlich kaum gelingen wird, das Hemmnis, welches die Artdifferenz der Geschwulsttransplantation entgegenstellt, so vollständig beiseite zu räumen, daß ein dauerndes Fortwuchern erreicht wird. Jedenfalls dürfte dies nicht gelingen, ohne daß ganz neue Wege eingeschlagen werden, denn *Ehrlich* hat mit maximal virulenten Tumoren gearbeitet, wie sie bisher keinem anderen Forscher zur Verfügung standen.

Ribbert hatte zur Erklärung seiner Versuche angenommen, daß die Gewebe während der Zeit ihres Wachstums dem artfremden Organismus Wasser- und Sauerstoff zu entnehmen befähigt seien und erst abstürben, wenn sie aus Mangel an eigenem Material auf die eigentlichen Nährsubstanzen des Wirtes angewiesen würden, weil sie nicht imstande seien, diese auszunutzen.

Ehrlich dagegen sieht in der anfänglich rapiden Wucherung der Mäusetumorzellen in der Ratte den Beweis dafür, daß dort eine Assimilation von Nährsubstanzen, also nicht nur von Wasser und Sauerstoff, in reichem Maße stattfinden könne. Und er meint, daß es sich nur um das Fehlen eines ganz bestimmten Stoffes handele, der für die Maus charakteristisch und der in der Ratte nicht vorhanden sei. Dieser Stoff sei nur im Mäuseorganismus disponibel und werde bei der Impfung in genügender Menge mitübertragen, um das anfänglich üppige Wachstum zu ermöglichen. So erkläre sich vor allem auch die eigentümliche Tatsache, daß es nicht gelinge, die Mäusetumoren von Ratte auf Ratte zu übertragen, wohl aber von der Ratte auf die Maus zurück. *Ehrlich* hat den Zustand der Ratte gegenüber der Maus mit Beziehung auf den Transplantationsaustausch zwischen beiden Tieren als den der atreptischen Immunität bezeichnet.

Der Gedanke, daß Eiweißdifferenzen, wie sie zwischen den verschiedenen Arten bestehen, bei der Frage der Transplantation von ausschlaggebender Bedeutung sind, hat etwas außerordentlich bestechendes. Wie die Dinge zur Zeit liegen, werden wir uns über die Ursachen des Versagens artfremder Transplantationen vorläufig Vorstellungen machen können, die sich etwa in folgenden Sätzen zusammenfassen lassen.

Das Versagen der Transplantationen könnte bedingt sein:

1. durch eine primäre toxische Wirkung der Gewebssäfte des Wirtstieres auf das implantierte körperfremde Gewebe;

2. durch eine sekundäre, erst nach der Transplantation entstandene, durch das körperfremde Gewebe erzeugte und gegen dasselbe gerichtete

toxische Wirkung, also eine künstliche aktive, sei es lokale, sei es allgemeine Immunität des Wirtstieres;

3. durch eine Art Verhungern des Lappens in dem Sinne, daß irgendwelche für sein Leben und Wachstum unentbehrliche Stoffe auf dem Wirtstier entweder fehlen oder aber nicht assimiliert werden können.

Es ist heutzutage noch unmöglich, sich hier ein entscheidendes Urteil zu bilden. Nach allem aber, was wir bisher wissen, werden wir uns hüten, anzunehmen, daß das, was für zwei einander relativ nahestehende Tierarten gilt, etwa auch eine allgemeine Geltung haben müßte bei Auswahl beliebiger anderer Tierspezies. Sowohl meine eigenen Versuche wie diejenigen von *Loeb* sprechen dafür, daß die verschiedensten Faktoren mit im Spiele sind, und daß neben der bis zum Verhungern gesteigerten Erschwerung der Ernährung oder dem Versagen bestimmter, für das Wachstum unentbehrlicher Substanzen wenigstens unter gewissen Umständen auch primäre toxische Wirkungen der artfremden Gewebssäfte eine Rolle spielen. Man wird dies kaum bezweifeln können, wenn man an die natürliche hämolytische Wirkung der Sera gewisser Tierspezies auf die roten Blutkörperchen anderer Arten denkt. Und es ist wohl möglich, daß sich hier einzelne Arten herausheben lassen werden, die auch nahen Verwandten gegenüber schon dieselbe deletäre Wirkung entfalten, oder aber, daß irgendwelche ganz fernstehende Spezies gerade gegen die schädlichen Einflüsse, welche von Gewebssäften dieser Art ausgehen, relativ gefeit sind.

Ebenso würde ich es für gezwungen halten, a priori ausschließen zu wollen, daß bei artfremden Transplantationen auch eine sekundäre aktive Immunität (siehe oben Nr. 2) in Wirksamkeit träte. Nach den allgemeinen Erfahrungen der Immunitätslehre muß es, wie auch *v. Dungern* und *Werner* betont haben, in sehr vielen Fällen der Übertragung artfremder Gewebe im Wirtstier zu einer Immunitätsreaktion kommen, als deren Produkte Präcipitine, Hämolysine, Cytolysine usw. zu gelten hätten. Allerdings könnte diese wohl in vielen Fällen nur lokaler Natur sein, aber ob derartige lokale Immunitäten existieren, wissen wir noch nicht.

Diese Erfahrungen mit dem Austausch von Geschwülsten und normalen Geweben zwischen verschiedenen Arten haben einen ausgezeichneten Grund gelegt für die Transplantationsversuche innerhalb derselben Art. Daß unter Umständen die Verpflanzung von Hautstückchen von einem Menschen auf den anderen gelingt, ist längst bekannt. Und es durfte deshalb mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit mit der Möglichkeit auch einer Transplantation von Geschwülsten innerhalb derselben Art gerechnet werden. Wir wollen hier nicht im einzelnen die zahllosen Versuche erörtern, die in dieser Richtung gemacht worden sind, bevor praktisch brauchbare Resultate erreicht wurden. Eine gewisse Rolle in der Literatur hat die Mitteilung von *Nowinski* gespielt, dem es vielleicht gelungen ist, ein Carcinom der Nase von einem Hund auf den anderen zu übertragen. Aufsehen haben weiter erregt die Publikationen von *Wehr*, von *Geissler*, von *Smith* und *Washbourn* über die erfolgreiche Übertragung von Genitaltumoren bei Hunden. Durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. *Sticker* bin ich seinerzeit in der Lage gewesen, diese Tumoren im mikroskopischen Präparate zu sehen und ich muß mich danach seinem Urteil anschließen, daß es sich keineswegs, wie zum Teil von den Autoren

ursprünglich behauptet worden war, um Carcinome handelt, sondern vielmehr um Bildungen aus Rundzellen, die den bereits erwähnten *Sticker*schen, sogenannten Lymphosarkomen sehr nahe zu stehen scheinen.

Sehr wichtig sind für das allgemeine Urteil über die Frage, ob Carcinome transplantabel sind oder nicht, *Hanaus* Versuche geworden, der Vulvacarcinome von Ratten mit Erfolg auf andere Ratten übertrug: lange Zeit das einzige auch von kritischen Pathologen und Klinikern anerkannte Beispiel einer gelungenen Übertragung des Krebses.

Aber diese Versuche hatten kein Material geschaffen, mit dem sich im großen Maßstabe arbeiten ließ. Den wesentlichen methodischen Fortschritt verdanken wir erst *Morau*, der zum erstenmal einen epithelialen Tumor der Maus, ein sogenanntes Mäusecarcinom, durch zahlreiche Generationen fortzüchtete. Nun folgte die große Reihe der anderen, unter ihnen *Firket, Velich'* und dann besonders *Loeb*, dessen Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei Ratten für die ganze Entwicklung dieses Zweiges der Forschung Bedeutung erlangt haben.

Einen neuen Anstoß hat die Arbeit mit diesen Tumoren erfahren, als *Jensen* in Kopenhagen einen Mäusetumor züchtete, der sich als ein ausgezeichnetes Arbeitsmaterial erwies und der auch in Amerika und in London mit Erfolg weitergeimpft werden konnte. In Dänemark, Deutschland, Frankreich, England und Amerika wird seither mit Energie konsequent und in großem Stile mit den transplantablen Tumoren der Maus fortgearbeitet, und die Namen der beteiligten Forscher, unter denen wir *Jensen, Loeb, Borrel, Haaland, Michaelis, Gaylord, Clowes, Ehrlich, Apolant, Bashford, Lewin* hervorheben, sind bereits mit diesem Zweig der wissenschaftlichen Forschung fest verknüpft. In Deutschland ist es vor allen anderen *Ehrlich* gewesen, der unter Aufwendung großer Mittel diese Untersuchungen konsequent und in vorbildlicher Weise durchgeführt hat.

Wir haben oben die Stellung der Mäusetumoren zu den menschlichen Geschwülsten ausführlich erörtert und wollen hier nur noch einmal konstatieren, daß es sich im wesentlichen handelt um epitheliale Geschwülste der Mamma mit geringem infiltrativen Wachstum und etwas stärkerem Vermögen zu metastasieren. Näher als diesen Mäusetumoren scheint den menschlichen Carcinomen ein Rattentumor zu stehen, mit welchem *Lewin* und *Michaelis* arbeiten. Denn dieser Rattentumor macht entschieden häufiger Metastasen als die meisten Mäusetumoren; sein infiltratives Wachstum soll nach *Lewin* ein ziemlich ausgesprochenes sein.

Wenn jetzt Geschwülste zu Hunderten und Tausenden mit Leichtigkeit übertragen werden, so kann man sich wohl fragen, warum es denn so lange gedauert hat, bis dies Ziel erreicht wurde. Die neuere experimentelle Krebsforschung hat hierauf eine verständliche Antwort gegeben. Es zeigte sich nämlich, daß, wie wir das schon oben einmal bei Besprechung der ätiologischen Fragen erwähnt haben, die große Mehrzahl auch der Mäusetumoren, der Transplantation fast oder ganz unzugänglich ist. Unter der großen Zahl der Spontantumoren des *Ehrlich*schen Institutes erwiesen sich nur ganz vereinzelte als transplantabel und auch diese konnten nicht alle in Stämmen durch viele Generationen fortgezüchtet werden. Dieselben Erfahrungen haben, nur hie und da einmal mehr oder minder vom Glück begünstigt, alle anderen Autoren gemacht. Und wenn es sich auch ge-

zeigt hat, daß es für den Erfolg der Impfung nicht gleichgültig ist, wie diese vorgenommen wird, so bleibt es doch dabei, daß die meisten Spontantumoren der Transplantation wenig zugänglich sind. Aber es gibt auch Ausnahmen. So erzielte z. B. *Michaelis* einmal bei einem epithelialen Mäusetumor gleich das erste Mal eine Impfausbeute von 90%, und dasselbe begegnete auch *Ehrlich* mit einem Chondrom, das fast frei, nur wenig am Netz adhärent, im Bauch der Maus gefunden wurde.

Diese relativ geringe Ausbeute wurde bei den Geschwulsttransplantationen erzielt, obwohl fast immer Mäuse verwendet wurden, welche fast unter den gleichen Bedingungen lebten. Es ist nun gewiß von Interesse, daß Transplantationsversuche mit sehr empfindlichen normalen Geweben bei der Maus ebenfalls nur eine sehr geringe Ausbeute ergeben haben *(Schöne)*. In 33 Fällen, in welchen ein Hautlappen des Rückens auf eine andere gleichgeschlechtliche und etwa gleichalterige Maus verpflanzt wurde, ergab sich 26mal ein vollständiges Mißlingen der Transplantation, während derartige Lappen ausgelöst und in ihrer natürlichen Lage demselben Tiere wieder aufgesetzt, fast regelmäßig anzuheilen pflegten. Bei diesen Versuchen hat sich nun eine Steigerung der Ausbeute ergeben, wenn man die Lappen nicht zwischen beliebigen Tieren, sondern zwischen jungen gleichgeschlechtlichen Geschwistern austauschte. Es wäre im höchsten Maße interessant, einen solchen Versuch auch bei Mäusen mit Spontantumoren zu machen, nur hat man von diesen natürlich kaum je einmal Geschwister zur Verfügung, um so mehr, als es sich meist um alte Tiere handelt. Systematische Versuche, die wohl möglich wären, über die künstliche Übertragung von Spontantumoren auf die Descendenz stehen ebenso aus wie die Prüfung derselben Frage für normale Gewebe.

Es hat sich weiter gezeigt, daß Rasseverschiedenheiten zwischen den zur Transplantation ausgewählten Mäusen verhängnisvoll für das Gelingen der Transplantation werden können, die vielfach mit anderen Methoden bisher nicht erkannt wurden. Dies gilt für zahlreiche Tumoren, aber, wie es scheint, nicht für alle. Es kann nicht bezweifelt werden, daß man bestimmten Mäuserassen eine mehr oder weniger ausgesprochene Resistenz gegenüber bestimmten Tumoren anderer Mäuserassen zuschreiben muß. Von den verschiedensten Seiten war festgestellt worden, daß *Jensens* Tumor auf fremden Mäuserassen zunächst schlecht oder gar nicht anging *(Michaelis, Bashford, Borrel, Haaland)*. Zum Teil haben sich diese Schwierigkeiten überwinden lassen, so daß schließlich doch eine gute Ausbeute erzielt wurde. Es ist demnach in gewissen Grenzen eine Anpassung der Geschwulstzellen an neue Lebensbedingungen möglich. Die interessanteste Arbeit auf diesem Gebiete stammt von *Haaland*, der feststellte, daß die *Ehrlich*schen Sarkome, welche in Frankfurt a. M. auf Berliner Mäusen mit einer Ausbeute von fast 100% gezüchtet werden, bei der Impfung auf verschiedene Mäuserassen eine ganz verschiedene Ausbeute ergaben. So z. B. eine solche von 97% auf Berliner Mäusen, von 24% auf Hamburger Mäusen, von 0% auf dänischen und bestimmten norwegischen Mäusen und von 50% auf anderen norwegischen Mäusen. Weiter wurde er durch die Beobachtung überrascht, daß auch Berliner Mäuse, die sonst maximal empfänglich sind, sich nach einem mehrmonatlichen Aufenthalt in Norwegen als fast völlig resistent erwiesen. *Haaland* schließt, daß zur Erklärung der natürlichen Resistenz nicht nur konstante Stammes- und Rasseeigentümlichkeiten in Betracht zu

ziehen seien, sondern auch „labile“ Unterschiede, unter denen das Hauptgewicht auf veränderte Ernährung gelegt wird.

Daran, daß große Schwierigkeiten entstehen, wenn es sich darum handelt, Mäusetumoren auf Mäuse in anderen Städten zu übertragen, kann kein Zweifel sein. Freilich gelingen an manchen Orten diese Transplantationen spielend. Aber ich selbst habe noch vor kurzem gesehen, daß es sehr große Schwierigkeiten machte, Tumoren, die *Ehrlich* mir gütigst überlassen hatte, in Marburg weiter zu züchten. Und dieselben Erfahrungen macht *Gierke*, wie er mir mitteilt, bei dem Versuch *Bashfords*, Mäusetumoren in Deutschland fortzuzüchten. Auf der anderen Seite ist es aber auffällig, daß allerdings einige Tumoren, wie z. B. die Rattentumoren von *Lewin* und die Mäusetumoren von *Hertwig* und *Poll*, sich gegenüber solchen Rassedifferenzen relativ unempfindlich gezeigt haben.

Es werfen jedenfalls die Erfahrungen von der Bedeutung der Rasse für das Gelingen der Transplantation ein Licht auf die Ursachen der zahlreichen Mißerfolge bei dem Versuch, Geschwülste zwischen Hunden auszutauschen. Denn während wir relativ reine Mäuserassen zur Verfügung haben, sind die in den Versuchslaboratorien zur Verwendung kommenden Hunde nichts weniger als reinrassig — und eine sorgfältige Auslese in diesem Sinne hat bisher wohl nur in seltenen Fällen stattfinden können.

Wenden wir uns dem weiteren Verhalten der transplantierten Tumoren der Maus zu, so legen wir zunächst Wert auf die Tatsache, daß viele Tumoren, falls sie sich durch zahlreiche Generationen fortpflanzen lassen, an Virulenz und an Wachstumsenergie gewinnen. Die Ausbeute pflegt sich im Laufe der Generationen mehr oder weniger schnell zu bessern, die Virulenz, welche sich im Prozentsatz des Angehens der Tumoren äußert, pflegt einen für den betreffenden Tumor charakteristischen maximalen Grad zu erreichen. Die positive Impfausbeute ist für die einzelnen Tumoren verschieden. Es gibt solche, für welche sie nur etwa 30 bis 40% beträgt. Andere Tumoren gehen wieder in 60% der Fälle an, und andere erreichen 90%, ja selbst 100%. *Ehrlich* hat diese Virulenz systematisch gesteigert dadurch, daß er jedesmal die bestwachsenden Tumoren zur Impfung auswählte. Ebenso wie die Überpflanzungsziffer nimmt in vielen Fällen auch die Wachstumsenergie, die Schnelligkeit des Wachstums im Verlauf der Transplantationen zu. Durch systematische Auslese ist es vor allem *Ehrlich* gelungen, Tumoren zu erzeugen, welche in wenigen Wochen die Größe des Tieres selbst erreichen. Es ist aber wichtig, sich bewußt zu bleiben, daß Virulenz und Wachstumsenergie einander keineswegs immer parallel gehen, wenn dies auch vielfach geschieht. So ist charakteristisch das Verhalten des *Ehrlich*schen Chondroms, das von vornherein in etwa 90% der Fälle anging, das aber relativ sehr langsam wächst, erst nach Wochen Haselnußgröße erreicht und erst nach Monaten die Größe des Tieres selbst. Auch andere, besonders *Löb*, haben auf die Notwendigkeit einer Unterscheidung zwischen Virulenz und Wachstumsenergie hingewiesen.

Ehrlich verfährt bei seinen Impfungen meist derart, daß verschiedene Tumoren derselben Generation miteinander vermischt verimpft werden. Andere, besonders *Bashford*, weichen von *Ehrlich* insofern ab, als sie zur Impfung jedesmal nur einen einzelnen Tumor verwenden. Bei diesem Verfahren hat nun *Bashford* gefunden, daß Wachstumsenergie und

Virulenz keineswegs dauernd die gleichen bleiben, daß vielmehr Phasen geringerer Wachstumsenergie mit anderen eines stärkeren Tumorwachstums abwechseln. *Hertwig* und *Poll* sowie *Lewin* haben diese Angaben bestätigt. Ich selbst habe bei der Impfung immer das *Ehrlich*sche Verfahren angewendet und bin deshalb nicht in der Lage, ein Urteil über diese Frage abzugeben. *Ehrlich* und *Apolant* haben weiter die Erfahrung gemacht, daß ihre Tumoren die beste Ausbeute ergaben, wenn die Geschwulstmasse vor der Impfung zu Brei verrieben und dann ohne Zusatz von Kochsalzlösung in das Unterhautzellgewebe der Maus eingespritzt wurde. Von anderen Seiten ist die sogenannte Stückchenimpfung empfohlen worden, bei welcher ein kleines Partikelchen der Geschwulst unverrieben unter die Haut geschoben wird. Die Tumoren des *Ehrlich*schen Instituts zeigen nach der Stückchenimpfung entschieden ein langsameres Wachstum als nach der Breiimpfung. Ob eine Anpassung an die Breiimpfung stattgefunden hat, vermag ich nicht zu sagen. Wir werden später sehen, daß diese Unterschiede der Impfmethode noch ihre besondere Bedeutung erlangt haben.

Verschiedentlich ist man bestrebt gewesen, die Ausbeute der Impfungen künstlich zu verbessern. Die ersten diesbezüglichen Angaben stammen von *Clowes* und *Baeslack*. Diese Autoren verwendeten zur Transplantation Impfmaterial, welches etwa 20 bis 30 Minuten auf Temperaturen von 38·5° bis 41° erwärmt worden war, und sie glauben, nach einer solchen Erwärmung des Impfbreies eine merkbare Steigerung der Überpflanzungsziffer erreicht zu haben. *Clowes* und *Baeslack* hatten gefunden, daß eine stärkere Erwärmung des Impfmaterials die Ausbeute beeinträchtigte, und alle Autoren sind sich darüber einig, daß eine längere Erhitzung über 45° die Geschwulstzellen zur Transplantation unfähig mache.

Eine Abschwächung der Wachstumsenergie läßt sich ebenfalls erreichen durch die Anwendung der Kälte. Zwar ist es sehr merkwürdig, wie resistent sich die Geschwulstzellen auch stärkeren Kältegraden gegenüber erweisen. So berichtet z. B. *Ehrlich*, daß ein zwei Jahre lang bei — 10 Grad aufbewahrtes Carcinom sich noch habe transplantieren lassen, und auch *Gaylord* fand, daß das Impfmaterial der Temperatur der flüssigen Luft bis 80 Minuten widerstand, während normale embryonale Gewebe schon nach 20 Minuten zugrunde gegangen waren. Auch das Chondrom *Ehrlichs* widersteht stärkeren Kältegraden ausgezeichnet. Es verträgt die Temperatur der flüssigen Luft bis zu drei Tagen. Aber in allen diesen Versuchen hat sich doch gezeigt, daß die Wachstumsenergie der Zellen durch die Einwirkung der Kälte eine Abschwächung erfährt. Auf diese Weise war es z. B. *Apolant* und *Ehrlich* möglich, die verschiedensten Kombinationen zu erzeugen, wenn er Carcinombrei mit durch Kälte mehr oder weniger abgeschwächtem Sarkombrei vermischt überimpfte. Das Wachstum der Geschwulstzellen aber wird durch die Kälte nicht nur quantitativ verändert, sondern auch qualitative Änderungen sind die Folge. Bekanntlich ist das Chondrom *Ehrlichs* ausgezeichnet durch seine exquisit hämorrhagische Beschaffenheit. Setzt man das Chondrom stärkeren Kältegraden aus, so verliert der Tumor diesen hämorrhagischen Charakter und es kommt nur zur Bildung kleiner durchscheinender Chondromknoten. *Ehrlich* nimmt an, daß das hämorrhagische Wachstum bedingt sei durch eine spezifische chemotaktische Wirkung der Chondromzellen auf die Angio-

blasten. Diese chemotaktische Eigenschaft werde unter dem Einfluß der Kälte vernichtet.

Sehr interessante Versuche, die Ausbeute bei der Impfung zu steigern, liegen vor von *Flexner* und *Jobling*. Diese Autoren verfuhren in der Weise, daß sie das Impfmaterial (Rattentumor) eine halbe Stunde lang auf 56° erhitzten. Nach einer solchen Impfung ging, wie nicht anders zu erwarten war, niemals ein Tumor an. Wenn sie nun aber nach einer gewissen Zeit, und zwar etwa nach 2 bis 4 Wochen, die so vorbehandelten Tiere nachimpften mit normalem, nicht erhitztem Geschwulstmaterial, so erhielten sie eine Steigerung der Ausbeute. Diese Versuche von *Flexner* scheinen mir von wesentlicher Bedeutung zu sein, wenn es auch bisher nicht möglich ist, eine sichere Erklärung für sie beizubringen. Es liegt aber nahe, und dieser Gedanke ist auch ausgesprochen worden, die Erscheinung zu erklären durch die Annahme einer Überempfindlichkeit, wie wir sie gegenüber dem Serum und auch bakteriellen Produkten in den letzten Jahren vielfach kennen gelernt haben. Die Versuche befinden sich noch im Anfangsstadium. Sie verdienen jedenfalls die größte Aufmerksamkeit, und zwar deshalb, weil sie auch in ganz anderer Richtung wichtig werden können. Es erhebt sich nämlich sofort die Frage, ob sich etwas ähnliches auch für die Transplantation normaler Gewebe erreichen lassen wird. Sollte dies gelingen, sollte es also möglich werden, die Transplantation eines normalen Gewebes von einem Individuum auf das andere künstlich zu fördern, so würde die Chirurgie vielleicht daraus einen Nutzen ziehen können.

Einen anderen Weg, die Virulenz der Tumoren zu steigern, haben *Gierke* und auch *Lewin* eingeschlagen. *Gierke*, welcher mit den hämorrhagischen Tumoren *Bashfords* arbeitete, ließ nämlich einer ersten Impfung mit normalem Geschwulstmaterial nach verschiedenen Zeitintervallen eine zweite folgen und fand, daß der nachgeimpfte Tumor besser wuchs als bei den Kontrollen. Auch *Lewin* impfte Ratten zweimal im Verlauf weniger Tage und berichtet danach über eine Überpflanzungsziffer bis zu 100%, während sie sich sonst um 50% herum bewegte. Um diese Versuche recht zu beurteilen, ist es notwendig, sich immer gegenwärtig zu halten, daß die Ergebnisse derselben schwankende sind, so daß aus vereinzelten Versuchen Schlüsse nicht gezogen werden dürfen. Wenn sich die Angaben speziell von *Gierke* und *Lewin* bestätigen, so wäre zu erwägen, ob nicht, wie es *Gierke* annimmt, ein wachsender Tumor Stoffe produzieren kann, welche das Geschwulstwachstum fördern.

Aufs engste verknüpft mit diesen Versuchen von *Flexner* und *Jobling*, von *Gierke* und von *Lewin*, d. h. also mit dem Bestreben, das Wachstum von Tumoren durch die Vorbehandlung der zu impfenden Tiere mit normalem oder irgendwie verändertem Geschwulstmaterial im Sinne einer Steigerung zu beeinflussen, stehen andere Versuche, welche darauf hinausgehen, auf ähnliche Weise das Umgekehrte zu erreichen. Diese letzten Versuche sind den oben dargestellten vorausgegangen. *Ehrlich* fand nämlich, daß bei Tieren, welche einen rasch wachsenden Tumor trugen, ein nach 8 bis 10 Tagen nachgeimpfter Tumor entweder nicht anging oder eine auffällige Abschwächung seines Wachstums erkennen ließ. *Ehrlich* hat zur Erklärung angenommen, daß der erste schnell wachsende, gut vaskularisierte Tumor bei seinem riesenhaften Wachstum dem Blute die Nähr-

substanzen so vollkommen entreiße, daß für die in ungünstigen Ernährungsbedingungen befindlichen nachgeimpften neuen Zellen keine genügende Menge übrig bleibe. Diesen Zustand hat er als den einer atreptischen Immunität bezeichnet, ein Begriff, der uns von den oben dargestellten Wechselimpfungen zwischen Maus und Ratte bereits bekannt ist.

Die Angaben *Ehrlichs* sind von *Clowes* bestätigt worden, haben aber bei verschiedenen Forschern Widerspruch gefunden. Weder *Michaelis*, noch *Gierke*, noch *Lewin* haben eine Beeinträchtigung des Wachstums des nachgeimpften Tumors erweisen können. *Borrel* und *Bridré* haben dieselben Resultate wie *Ehrlich* erzielt. Dagegen blieb die Verlangsamung des Wachstums des zweiten Tumors aus, wenn statt der Breiimpfung die Stückchenmethode gewählt wurde.

Clowes hatte im Gegensatz zu *Ehrlich* angenommen, daß bei diesen Doppelimpfungen der zweite Tumor nicht durch eine atreptische Immunität im Sinne *Ehrlichs*, sondern durch eine aktive Immunität, wie wir sie später ausführlich zu besprechen haben werden, geschädigt werde. Er meint, daß Teile des ersten wachsenden Tumors zur Resorption kämen und daß nun diese den Zustand einer aktiven Immunität herbeiführten, welche zwar der ersten, bereits angewachsenen, gut vaskularisierten Geschwulst nichts anhaben könne, wohl aber die noch nicht angewachsenen und schlecht ernährten Zellen der zweiten Impfung schädigen müßte. *Borrel* schloß aus den gegensätzlichen Resultaten dieser Versuche je nach dem, ob die Breiimpfung oder die Stückchenmethode zur Anwendung kam, ebenfalls, daß es sich um eine aktive Immunität handele, verursacht durch Resorption eines Teiles des bei der ersten Impfung eingeführten Geschwulstbreies. Diese Annahme wurde gestützt durch die bereits bekannte Erfahrung *Bashfords*, daß überhaupt eine zu starke Impfung ein geringeres Wachstum auslöse als eine schwächere. Auch *Bashford* glaubt, daß es sich für den Fall des Versagens von Doppelimpfungen um aktive Immunität handele. *Ehrlich* hat dagegen angeführt, daß er einmal für seine Geschwulststämme die Angabe *Bashfords* nicht bestätigen könne und daß weiter auch bei der Stückchenimpfung eine Schädigung des zweiten Tumors nachweisbar sei, wenn sie auch hier nicht immer den Grad wie bei der Breiimpfung erreiche. Seine Erklärung hierfür weicht aber von der *Borrels* ab. Wie bereits erwähnt, wachsen *Ehrlichs* Tumoren nach der Stückchenimpfung wesentlich langsamer als nach der Breiimpfung. Mit diesem verlangsamten Wachstum aber scheidet gerade ein Hauptmoment für das Zustandekommen der atreptischen Immunität, wie sie *Ehrlich* auffaßt, zum Teil aus, und er hält es deshalb nicht für verwunderlich, wenn unter diesen Verhältnissen die Atrepsie quantitativ herabgesetzt werde.

Ehrlich hat weiter beobachtet, daß zwei Carcinomstämme von ungefähr gleicher Angangsziffer und Wuchsenergie sich in der Verhinderung solcher Nachimplantationen verschieden verhielten; der eine verhinderte das Angehen vollkommen, der andere aber nur in beschränktem Maße. Er bezeichnet diese Funktion provisorisch als eine exhaustive oder ereptive und läßt es dahingestellt, ob sie auf einer ad maximum gesteigerten Affinität der Tumorzellen oder auf einer besonderen Verwandtschaft zu bestimmten, für das Wachstum besonders nötigen Substanzen beruhe. Als einen maximal virulenten Tumor bezeichnet er nur einen solchen, in

dem alle drei Qualitäten ad maximum und dauernd ohne Schwankungen entwickelt bleiben.

Unter strenger Einhaltung dieser Bedingungen sind von *Ehrlich* und von *Apolant* noch einige Versuche angestellt worden, denen *Ehrlich* den größten Wert für die Frage der Atrepsie beimißt. *Apolant* verimpfte Mischungen aus Karzinom und Sarkom und erzielte dadurch Mischtumoren vom Typus des Carcinoma sarcomatodes. Als diese Versuche neuerdings wiederholt wurden, nachdem sich die Virulenzverhältnisse inzwischen zugunsten des Sarkoms verschoben hatten, entstanden lediglich Reinsarkome. Wurde aber die Virulenz des Sarkoms durch Einwirkung stärkerer Kältegrade abgeschwächt, so entwickelte sich wieder die Mischgeschwulst. Wurde die Abschwächung der Virulenz des Sarkoms noch weiter getrieben, so wuchs schließlich ein Reincarcinom. Der Versuch zeigt allerdings deutlich, daß es sich hier ausschließlich um das Überwuchern der stärkeren Komponente handelt. *Ehrlich* drückt dies so aus, daß die stärkere Komponente eben die sei, welche die Nährstoffe stärker an sich reiße. Von Antikörpern ist hier jedenfalls nicht die Rede.

Ehrlich schließt nun weiter: Stellen wir uns vor, daß ein hochvirulentes Sarkom und ein schwächer virulentes Carcinom nicht gemischt, sondern getrennt auf zwei verschiedenen Seiten eingeimpft werden, so tritt damit keine wesentliche Veränderung der atreptischen Einflüsse ein, und es ist daher verständlich, wenn auch unter diesen Umständen nur die eine Tumorform zur Entwicklung gelangt.

Ausgehend von dieser Überlegung stellte *Ehrlich* folgende Versuche an: In der einen Versuchsreihe geschah die Vorimpfung mit hochvirulenten Sarkomen, die Nachimpfung nach 9 respektive 14 Tagen mit einem schwächer virulenten Carcinom. Bei der Nachimpfung nach 14 Tagen ging kein einziges Carcinom an, bei der nach 9 Tagen wuchsen unter 18 Impfungen nur 2 dürftige Carcinome. Die Kontrollen ergaben in beiden Fällen gute Ausbeute. In der zweiten Versuchsreihe wurde umgekehrt mit schwachvirulenten Carcinomen vorgeimpft und nach 9 Tagen mit hochvirulenten Sarkomen nachgeimpft. Das Resultat war in der Tat sehr merkwürdig: Die Differenz zwischen der Größe der nachgeimpften Sarkome und ihrer Kontrollen war sehr gering, dagegen erheblich der Unterschied zwischen dem vorgeimpften Carcinom und dessen Kontrollen. Es hatte der schwächer avide vorgeimpfte Tumor den stark aviden nachgeimpften in seinem Wachstum nur wenig gehemmt, er war dagegen trotz seines größeren Alters von dem später geimpften noch deutlich in seiner Entwicklung zurückgehalten worden.

Ehrlich ist der Ansicht, daß diese Versuche vollständig in Analogie mit den Tumormischungen zu setzen seien, da in beiden Fällen die Entwicklung verschiedener Tumoren auf demselben Tier in gradueller Abhängigkeit von der Virulenz, d. h. von der Affinität der Zellen zu den Sarkomen stehen. Es zeige deshalb gerade der letzte Versuch in schlagender Weise die Bedeutung atreptischer Einflüsse.

Ich selbst habe seinerzeit versucht, eine Entscheidung zwischen der Auffassung von *Ehrlich* auf der einen (Atrepsie) und von *Clowes* usw. auf der anderen Seite (aktive Immunität) herbeizuführen, indem ich den ersten Tumor exstirpierte und dann eine zweite Impfung folgen ließ. War *Ehrlichs* Auffassung zutreffend, so mußte das Hindernis für das Anwachsen

mit dem ersten Tumor fortfallen. In der Tat entwickelten sich die nachgeimpften Tumoren ganz wie bei nicht vorgeimpften normalen Tieren. Aber Schlüsse sind aus diesen Versuchen doch vorläufig kaum zu ziehen. Denn aus versuchstechnischen Gründen konnte die zweite Impfung erst 8 Tage bis 3 Wochen nach der Operation vorgenommen werden. Während dieser Zeit, vielleicht auch unter dem Einflusse des eingreifenden Aktes der Operation, hätte eine etwaige schwache aktive Immunität erlöschen können. *Sticker* hat schon vor mir bei Hunden ähnliche Versuche angestellt, und zwar hatte er die zweite Impfung am Tage nach der Operation anschließen können. Auch er fand, daß mit der Exstirpation des ersten Tumors das Hindernis für das Wachstum des zweiten sofort ausfiel. Aber ich habe schon wiederholt betont, daß von Versuchen mit *Stickers* Tumoren heute noch nicht auf die Verhältnisse bei Mäusegeschwülsten geschlossen werden kann.

Alles in allem steht fest, daß ein wachsender Tumor das Wachstum eines nach 8 bis 10 Tagen nachgeimpften zweiten Tumors beeinträchtigen kann, und ebenso scheint es nach den Versuchen, besonders von *Gierke*, vorzukommen, daß umgekehrt der erste Tumor den zweiten fördert. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es nicht angeht, die verschiedenen Tumorstämme, mit denen gearbeitet wird, gerade in dieser Beziehung gleichzustellen. *Ehrlich* ist von dem Wirken einer atreptischen Immunität fest überzeugt, und wer nicht eingehend selbst in dieser Frage gearbeitet hat, wird ihm nicht widersprechen können. Der Gedanke der Atrepsie ist sicher ein ausgezeichneter und hat Leben in die experimentelle Forschung gebracht. Der letzte Versuch *Ehrlichs*, in welchem ein schwach avider, vorgeimpfter Tumor nachträglich von einem später eingeimpften hochvirulenten Tumor in seiner Entwicklung zurückgehalten wurde, scheint in der Tat dafür zu sprechen, daß atreptische Wirkungen existieren, wenn ich mir auch nicht erlauben würde, eine sichere Entscheidung zu fällen, inwieweit zur Erklärung der merkwürdigen Resultate der Doppelimpfungen auch eine aktive Immunität heranzuziehen ist.

Bei den Versuchen von den Ergebnissen dieser Doppelimpfungen bei Mäusen Schlüsse auch in anderer Richtung zu ziehen, wird man nach dem allen sehr vorsichtig und zurückhaltend verfahren müssen. *Ehrlich* selbst hat den Begriff der Atrepsie herangezogen, um die auffällige Tatsache zu erklären, daß die enorm virulenten transplantierten Mäusetumoren relativ selten zu Metastasen führen, oder daß solche Metastasen sich nur ausnahmsweise frei zu selbständigen Geschwülsten entwickeln. Es ist nun *Ehrlich* vielfach eingewendet worden, daß die menschlichen malignen Tumoren ihre Bösartigkeit gerade in ihrer Metastasierung bekundeten, und daß überhaupt in der menschlichen Pathologie die Erscheinungen der sogenannten Atrepsie in den Hintergrund träten. Dem gegenüber hatte *Ehrlich* von jeher betont, daß die menschlichen Tumoren im allgemeinen viel zu klein seien und auch viel zu langsam wüchsen, um atreptische Wirkungen zu verursachen. Weiter möchte ich aber darauf hinweisen, daß es vielfach auffällig erscheint, wie klein auch menschliche Metastasen bleiben. Man hat sehr oft den Eindruck, daß sie sich nicht ungehindert entwickeln, während allerdings in anderen Fällen es umgekehrt den Anschein hat, als trete die Erkrankung plötzlich oder allmählich in ein Stadium ein, in welchem entweder die Schranken, welche bisher der Me-

tastasenbildung entgegenstanden, fortgefallen seien oder umgekehrt eine direkte Begünstigung des Anwachsens verschleppter Zellen stattfinde. Eine solche Phaseneinteilung ist speziell von *Sticker* gegeben worden.

II. Aktive und passive Immunität.

Die Versuche, durch Erzeugung einer aktiven oder passiven Immunität eine günstige Beeinflussung von Tumoren im Sinne der Heilung herbeizuführen, geht schon auf die sechziger Jahre des vorigen Jahrhunderts zurück. Eine der auffälligsten Beobachtungen, welche auf die Möglichkeit einer Heilung von Tumoren durch immunisierende Kräfte hingewiesen hat, war die heilende Einwirkung eines Erysipels auf manche maligne Neubildungen. Die ersten derartigen Beobachtungen stammen von *Busch*, der auch bereits in einem inoperablen Falle die Erysipelinfektion künstlich herbeiführte. Weiter hat dann *Fehleisen* in derselben Absicht methodisch Impfungen mit Erysipelreinkulturen vorgenommen. Er selbst sowie auch *Bruns* u. a. haben über vereinzelte günstige Erfolge berichtet. Von *Fischer* wurde über den Rückgang einer Struma im Verlaufe eines Scharlachs berichtet. *Plenio* hat die Heilung eines unvollständig operierten Melanosarkoms der Hüfte unter dem Einflusse einer von der Wunde ausgehenden Pyämie beschrieben. Es scheint demnach, daß verschiedene Infektionskrankheiten auf Tumoren im Sinne der Rückbildung einwirken können. Zur Erklärung ist einmal das Fieber herangezogen worden, und weiter haben zahlreiche Autoren sich mit der Frage beschäftigt, inwieweit Bakterientoxine einen zerstörenden Einfluß auf Geschwulstzellen auszuüben imstande seien. *Lassar*, *Spronck* und *Coley* benutzten zu diesem Zweck im Reagenzglas hergestellte Streptokokkentoxine. *Emmerich* und *Scholl* verwendeten ein Erysipelserum. *Coley* hat bis in die neueste Zeit hinein an der Überzeugung festgehalten, daß bei richtigem Vorgehen eine nicht geringe Anzahl von inoperablen Tumoren durch Toxine des Streptococcus erysipelatis und des Prodigiosus geheilt würden. In Deutschland sind vor allem von *Friedrich* und von *Petersen* sorgfältige derartige Versuche angestellt worden, die aber keine sicheren Erfolge ergeben haben. Auch die seinerzeit Aufsehen erregenden Mitteilungen von *Emmerich* und *Scholl* über die günstige Wirkung eines Serums von Schafen, welche mit hohen Dosen von Erysipelreinkulturen vorbehandelt worden waren, haben keine definitive Bestätigung gefunden. Speziell *Petersen* fand, daß die Wirkung des Krebsserums von *Emmerich* und *Scholl* etwa der eines verdünnten Streptokokkenfiltrates gleichkomme.

Es sind dann weiter eine große Anzahl von Versuchen mitgeteilt worden, die darauf abzielten, unter Verwendung einer angeblichen „Erreger"kultur oder der Stoffwechselprodukte solcher „Erreger" oder eines mit Benutzung solcher „Erreger" hergestellten Serums einen therapeutischen Einfluß auf Tumoren auszuüben. Es sei beispielsweise erinnert an die Mitteilungen von *Bra*, der aus Krebsen einen Pilz gezüchtet hatte, welchen er als einen Verwandten der Pyrenomyceten bezeichnete, wie sie parasitisch auf Pflanzen leben. Mit den Produkten dieser Kulturen und mit dem sogenannten Nectrianin (gewonnen aus seinen Krebserregern angeblich verwandten Parasiten des Baumkrebses, Nectria ditissima) hat er therapeutische Versuche angestellt, ohne überzeugende Erfolge. In ähn-

licher Weise ist *Wlaëff* mit Blastomyceten verfahren, die er aus Tumoren gezüchtet hatte; weiter auch *Otto Schmidt,* der für seine Parasiten einen Zwischenwirt annimmt. Diesen glaubt er in einem aus malignen Tumoren gezüchteten Schimmelpilz gefunden zu haben. Durch die Injektion abgetöteter Kulturen will er eine spezifische lokale wie allgemeine Reaktion, ähnlich der Tuberkulinreaktion, erzeugt haben und er berichtet auch über den heilenden Einfluß einer solchen Behandlung im Falle inoperabler Krebse. *Myler* und *Czerny* haben mit dem *Schmidt*schen Verfahren einen therapeutischen Effekt nicht erzielt. *Doyen* hat abgetötete Kulturen des Mikrococcus neoformans oder ein mit demselben hergestelltes Serum im großen Maßstabe zu Heilzwecken verwendet, und seine angeblichen Heilerfolge haben in der Tagesliteratur eine große Rolle gespielt. Eine von der Société de Chirurgie ernannte Kommission hat sich von den Erfolgen der Behandlung *Doyens* nicht überzeugen können.

Alles in allem erscheint es wohl möglich, daß hier und da toxische, aus den verschiedensten Bakterienkulturen gewonnene Substanzen unter Umständen Tumoren im Sinne einer Rückbildung beeinflussen, ohne daß natürlich von solchen Wirkungen auf die Spezifität eines etwa in Frage stehenden Erregers geschlossen werden dürfte.

Einen Fortschritt gegenüber diesen Immunisierungsversuchen mit Mikroorganismen oder deren Produkten bedeuten Bestrebungen, die darauf hinausgehen, unter Benutzung von Tumorsubstanz, sei es eine aktive, sei es eine passive Immunität herbeizuführen.

Richet und *Héricourt* behandelten Hunde und Esel mit dem Preßsaft von Geschwülsten und benutzten dann das Serum zur Behandlung geschwulstkranker Menschen. Sie erstrebten also eine passive Immunität. *v. Leyden* und *Blumenthal* haben ebenfalls auf diesem Wege sowohl eine passive wie aktive Immunisierung herbeizuführen gesucht und *v. Leyden* betont ausdrücklich wiederholt, daß nach seiner Überzeugung diese Versuche nicht vollständig ergebnislos verlaufen seien, daß vielmehr die Metastasenbildung unter dem Einfluß der Serumbehandlung eine auffällig geringe geblieben sei in Fällen, in welchen der hoffnungslose primäre Tumor den Tod herbeiführte.

Engel ist insofern noch vorsichtiger vorgegangen, als er zur Immunisierung nur das Blutserum von Tieren benutzte, welche mit dem Blutserum desjenigen Kranken vorbehandelt worden waren, der dann später das Serum erhalten sollte. Erfolge hat er nicht erzielt.

Diese klinischen Versuche waren größtenteils verfrüht zu einer Zeit, wo die Grundlage der Immunitätslehre noch eine mangelhafte war. Die für die Frage einer aktiven Immunisierung gegen Geschwülste maßgebende Entdeckung ist die von *Belfanti* und *Carbone* und weiter von *Bordet* gewesen, daß nicht nur bakterielle Zellen, sondern auch artfremde rote Blutkörperchen im tierischen Organismns zur Bildung von spezifischen Antikörpern, sogenannten Hämolysinen, führen können, komplex gebauten Substanzen, in denen Komplement und Amboceptor zusammenwirken. *v. Dungern* hat in einer ausgezeichneten Arbeit gezeigt, daß es gelinge, nicht nur gegen rote Blutkörperchen, sondern auch gegen Epithelzellen einer fremden Tierart spezifische Antikörper, Cytolysine, zu erzeugen, welche allerdings gleichzeitig auch etwas hämolytisch wirken. *v. Dungern* schwebte von vornherein der Gedanke vor, derartige Epithelsera für die Behand-

lung des Krebses zu verwenden. Wegen ihrer hämolytischen Wirkung aber sah er von einer allgemeinen Behandlung ab und dachte nur an eine lokale Applikation. Es gelang ihm auch, mit Kuhmilch ein Epithelserum herzustellen. Versuche, in derselben Weise Frauenmilch zu verwenden, hat er aufgegeben.

So war etwa der Stand der Dinge, als *Jensen* es unternahm, die Frage einer aktiven Immunität an der Hand von Geschwulsttransplantationen bei Mäusen zu prüfen. Er fragte sich zunächst, warum denn etwa 50% seiner Impfungen erfolglos blieben. Zur Erklärung glaubte er eine gewisse natürliche Immunität annehmen zu sollen. Er fand aber weiter, daß erfolglos geimpfte Tiere sich auch wiederholten Implantationen gegenüber resistent erwiesen und sprach den Gedanken aus, ob es sich nicht bei solchen vorbehandelten Tieren auch um eine künstliche Immunität handeln könne.

Gaylord, Clowes und *Baeslack* arbeiteten ebenso wie *Jensen* nur mit einem einzigen Tumorstamm, und zwar stammten ihre Tumoren ab von denen, welche *Jensen* in Kopenhagen gezüchtet hatte. Eine wichtige Beobachtung setzte sie in den Stand, in der Frage der aktiven Immunität einen Schritt vorwärts zu kommen. Sie sahen nämlich, daß nicht selten Tumoren, welche bereits eine gewisse Größe erreicht hatten, einer spontanen Rückbildung unterlagen. Wenn sie nun solche Tiere zum zweiten Mal impften, so blieb das zweitemal überhaupt jede auch noch so geringe Andeutung eines Geschwulstwachstums aus, während Kontrollen die normale Ausbeute ergaben. Aus diesen Versuchen zogen sie mit Recht den Schluß, daß die künstliche Erhöhung einer natürlichen Resistenz gegenüber der Wirkung der Geschwulstinokulation möglich sei.

Ehrlich ist es dann gewesen, welcher die Frage zur Entscheidung gebracht hat, und zwar ist er in verschiedener Weise vorgegangen. Gegenüber *Jensen* und den amerikanischen Forschern sah er sich insofern im Vorteil, als er über mehrere Geschwulststämme verfügte, deren Überpflanzungsziffer einen verschiedenen Prozentsatz erreichte. Impfte er nun zum Beispiel 100 Tiere mit einer Geschwulst, die eine Ausbeute von 60% ergaben, so bekam er 60 Tumoren und 40 sogenannte Nuller. Wenn er nun diese 40 Nuller ein zweitesmal impfte, aber mit einem anderen Tumor, der in 90 bis 100% der Fälle anzugehen pflegte, so stand das Resultat der zweiten Impfung in keinem Verhältnis zu der normalen Ausbeute dieses zweiten Tumorstammes. Es gingen nämlich nur vereinzelte Tumoren an. Aus diesem Versuch erhellte ohne weiteres, daß die erste vergebliche Impfung den Erfolg der zweiten vereitelt hatte.

Ehrlich hat ein neues Prinzip eingeführt, indem er nach dem Muster der in der Bakteriologie gebräuchlichen Methoden zur Vorbehandlung fast avirulentes Tumormaterial benutzte. Dies war gegeben in den hämorrhagischen Spontantumoren, welche sich nach der Methode der Breiimpfung kaum übertragen lassen. Schon eine einmalige Einspritzung einer nicht zu geringen Menge des Breies aus hämorrhagischem Spontantumor genügte, um in mehr als der Hälfte der Fälle das Angehen einer nach 9 Tagen oder mehreren Wochen vorgenommenen zweiten Impfung mit einer virulenten Geschwulst zu verhindern. Durch Wiederholung der Spontantumorinjektion gelang es mehrfach, diese künstliche Resistenz bis zur absoluten Immunität zu steigern.

Damit war einwandfrei erwiesen, daß es gelingt, eine künstliche aktive Immunität gegenüber der Wirkung einer nachfolgenden Inokulation eines virulenten Mäusetumors zu erzeugen.

Diese Immunität wurde schon 9 bis 14 Tage nach der ersten Injektion nachweisbar und hielt wochen- und monatelang an. Ihr Abklingen war daran zu erkennen, daß besonders im Falle einer Nachimpfung mit Chondrom nach Ablauf von Monaten Tumorknötchen nachwuchsen.

Wichtig ist es, daß abgetötetes Geschwulstgewebe bisher nicht sicher immunisierend gewirkt zu haben scheint. Zur Abtötung benutzte *Ehrlich* die Kälte (— 10° bis 80° längere Zeit), *Michaelis* Chloroformwasser, *Clowes* ebenfalls verschiedene Chemikalien. Der immunisierende Effekt blieb aus. *Clowes* und *Frisbie* erprobten die immunisierende Wirkung der aus rasch wachsenden Tumoren in relativ reichlicher Menge darstellbaren Nukleoproteide, ebenfalls ohne Erfolg.

Ehrlich ging dann einen wichtigen Schritt vorwärts, indem er die Frage prüfte, inwieweit die Wirkung der Immunität abhängig ist von der Natur des nachgeimpften Tumors.

Es zeigte sich im Frankfurter Institut, daß diese Immunität schützte sowohl gegen alle Carcinomstämme des Instituts, wie weiter gegen die durch Umwandlung aus Carcinom hervorgegangenen Sarkome und schließlich, wenn auch nur partiell, gegen Chondrom.

Ehrlich hat deshalb die Immunität gegen Mäusetumoren mit Wahrscheinlichkeit als eine Panimmunität bezeichnet.

Lewin ist ebenfalls bei seinen Immunisierungsversuchen mit Rattentumoren zu Resultaten gekommen, die für Panimmunität sprechen. Er gibt an, daß alle Ratten, welche er mit seinem Rattencarcinom oder -sarkom geimpft hatte, und die entweder keine Tumorentwicklung oder aber die spontane Resorption der angebildeten Geschwulst aufwiesen, sich stets auch gegen ein von *Jensen* zur Verfügung gestelltes Spindelzellensarkom aus Kopenhagen immun zeigten, welches auf normalen Ratten in 90% der Fälle anging. Allerdings hat *Bashford* bei Impfungen mit Mischtumoren insofern ein anderes Resultat erhalten, als hier die sarkomatöse Komponente auf carcinomimmunen Mäusen doch anwuchs. Es ist aber recht schwer, in solchen vergleichenden Versuchen mit Carcinom und Sarkom klarzustellen, inwieweit der Mißerfolg der Immunisierung gegen Sarkom durch die überwiegende, oft enorme Virulenz des Sarkoms bedingt ist. Dem Gedanken der Panimmunität würde es keinen Eintrag tun, wenn sich herausstellte, daß die Immunität zwar gegenüber den verschiedensten Tumoren wirksam ist, daß aber doch quantitative Unterschiede bestehen.

Nachdem der Gedanke der Panimmunität ausgesprochen war, lag es nahe, auf die Ideen *v. Dungerns* zurückzugreifen und festzustellen, ob nicht auch normalen Körperzellen eine immunisierende Kraft innewohne.

Versuche in dieser Richtung sind gleichzeitig in Paris, in London und in Frankfurt vorgenommen worden, *Bashford* konnte zuerst mitteilen, daß es ihm gelungen sei, durch die Injektion von normalem Mäuseblut eine deutliche aktive Immunität herbeizuführen. Ich selbst habe zur Immunisierung normale Mäuseembryonen benutzt, die zu Brei verrieben in einer Menge von 0·3 bis 1 cm^3 subcutan oder intraperitoneal eingespritzt

wurden. Das Resultat war das einer einwandfreien, recht beträchtlichen Immunität.

Ich selbst sowie *Michaelis, Borrel, Lewin, Apolant, Bashford* und *Moreschi* haben dann andere normale Organe der Maus oder Ratte auf ihre immunisierende Wirkung geprüft. Durch diese Versuche wurde festgestellt, daß Leber, Milz und Mamma eine deutliche Wirkung entfalten, während Hoden keinen deutlichen Ausschlag gegeben hat. *Borrel* glaubte, die stärkste Wirkung mit Milz zu erzielen.

Von vornherein schien es wichtig, Klarheit darüber zu erlangen, ob auch Zellen anderer Tierarten einen immunisierenden Einfluß auszuüben imstande seien. Ich stellte einen Versuch mit Mammacarcinom vom Menschen an und fand einen deutlichen Ausschlag zugunsten einer Immunitätswirkung, wagte aber nicht, aus einer einzigen Versuchsreihe definitive Schlüsse zu ziehen. *Bashford* fand Rattenblut bei Mäusen unwirksam, ebenso *Michaelis*. Dagegen erreichte *Lewin* eine vollständige Immunisierung von Mäusen durch Vorbehandlung mit einem Rattentumor. Er legt Gewicht darauf, daß die Nachimpfung schon 5 Tage nach der Vorbehandlung vollzogen wurde. Am Frankfurter Institut bin ich dieser Frage etwas genauer nachgegangen. Es sei vorausgeschickt, daß dort die Tumoren von weißen Mäusen abstammen und auf weißen Mäusen fortgezüchtet werden. Es zeigte sich nun beim Vergleich der immunisierenden Wirkung von weißen und grauen Mäuseembryonen, daß die immunisierende Kraft der weißen der der grauen überlegen war, wenn auch die grauen Embryonen nicht ohne jede Wirkung blieben. Bei der Ausdehnung der Versuche auf die Embryonen der Ratte stellte sich heraus, daß diese bei weißen Mäusen zwar ebenfalls noch wirkten, daß sie aber hinter den grauen Mäuseembryonen zurückstanden.

Für die Auffassung der aktiven Immunität war es wichtig festzustellen, ob sie sich nur gegenüber der Implantation einer Geschwulst wirksam erweist oder ob auch die Transplantation normaler Gewebe durch derartige Einflüsse beeinflußt wird. Ich habe mich bemüht, hier Klarheit zu schaffen, habe aber bei der großen Schwierigkeit der Versuche vorläufig nur das eine Resultat gehabt, daß Hautlappen der Maus (resp. des Kaninchens) auf Ratten (resp. Mäusen), welche mit einem Gemisch aus Leber, Milz und Nieren der Maus (resp. des Kaninchens) vorbehandelt waren, einen schnelleren Verfall zeigten als auf normalen Ratten (resp. Mäusen). Es gelang mir auch, dieselbe Wirkung zu erreichen, wenn ich die zur Immunisierung dienenden normalen Organe der Maus durch einen Spontantumor der Maus ersetzte. Dagegen ist es bisher noch nicht gelungen, Transplantationen normaler Gewebe innerhalb derselben Tierart durch künstliche Immunisierung zu vereiteln. Es besteht aber wohl die berechtigte Vermutung, daß auch die Schwierigkeiten dieses Versuches zu überwinden sein werden.

Die Frage, worauf diese aktive Geschwulstimmunität beruht, erscheint nach dem Gesagten so weit gefördert, daß sie eintreten kann unabhängig von etwa im Geschwulstgewebe supponierten spezifischen Parasiten. Denn wenn auch quantitative Unterschiede bestehen je nachdem ob zur Immunisierung Geschwulstgewebe oder normale Gewebe verwendet werden, so liegt doch kein Grund vor, diese beiden Immunitäten prinzipiell von einander zu unterscheiden. Wir dürfen vielmehr annehmen, daß unsere

Immunitäten im wesentlichen durch Körperzellen und deren Produkte bedingt sind, respektive an solchen angreifen.

v. Dungern und *Werner* haben darauf aufmerksam gemacht, daß die künstliche Immunität sich bisher nur gegenüber der Implantation einer körperfremden Geschwulst wirksam gezeigt habe. Nach den Erfahrungen der Immunitätslehre gelingt es zwar, durch Einverleibung körperfremder artgleicher Zellen eine Immunitätsreaktion hervorzurufen, nicht aber dadurch, daß man körpereigene Zellen zur Resorption bringt. Es muß daher sehr fraglich erscheinen, ob die uns beschäftigende Immunität imstande ist, auch einen autochthon entstandenen, also in strengem Sinne körpereigenen Tumor zu beeinflussen. Es liegen Erfahrungen von *Bashford* vor, welche gegen eine derartige Möglichkeit sprechen. Denn er sah bei Mäusen, welche sich der Inokulation körperfremder Tumoren gegenüber resistent erwiesen hatten, später die spontane Entwicklung eines autochthonen Tumors. Auch *Thorel* hat eine solche Beobachtung gemacht. Ich selbst habe bei dem Versuch, Mäuse mit ihren eigenen Spontantumoren sowohl gegen Rezidive des Spontantumors, wie gegen das Angehen einer implantierten körperfremden Geschwulst zu schützen, bisher kein positives Resultat erreicht. Das für die Frage einer therapeutischen Verwendung des Immunisierungsverfahrens grundlegende Problem ist aber mit diesen wenigen Bemerkungen keineswegs abgetan. Denn wie auch schon *v. Dungern* und *Werner* betont haben, liegt die Erzeugung von Autolysinen nicht außerhalb des Bereiches der Möglichkeit. Einmal haben *Korschun* und *Morgenrot* aus Organen kochbeständige Autohämolysine gewonnen, welche zwar prinzipiell von den anderen Hämolysinen zu trennen sind, die aber immerhin für unsere Frage eine Rolle spielen können. Weiter ist zu denken an die wichtigen Untersuchungen von *Uhlenhut*, welcher fand, daß das von Kaninchen durch Vorbehandlung mit Rinderlinsen gewonnene Antiserum selbst in Lösungen von Linseneiweiß desselben das Antiserum liefernden Tieres eine spezifische Fällung hervorruft. Dies hängt zusammen mit der von *Uhlenhut* gefundenen Tatsache, daß die Linsen der höheren Tiere zum Teil gleichwertige Eiweißstoffe enthalten, welche der Artdifferenz nicht unterliegen.

Obermeyer und *Pick* ist es gelungen, durch Nitrierung oder Jodierung usw. Eiweißkörper ihrer artspezifischen Charaktere zu entkleiden, zum Beispiel durch Vorbehandlung von Kaninchen mit aus Kaninchenserum gewonnenem Xantoprotein ein Immunpräcipitin zu erhalten, das von der ganzen Reihe der Xantoproteine, das körpereigene Xantoprotein mit eingeschlossen, präcipitiert wird.

Es ist deshalb auch die Frage berechtigt, ob eine derartige Entkleidung der Eiweißkörper von ihren artspezifischen Charakteren oder überhaupt irgend eine Veränderung des Eiweißes, die es zur Auslösung einer Immunitätsreaktion im eigenen Körper befähigen würde, auch bei Geschwülsten vorkommt. Dieser Gedanke ist von einer größeren Anzahl von Untersuchern geprüft worden. Ich habe bereits oben erwähnt, daß *Kelling* spezifische Präcipitin- und Hämolysinwirkungen des Serums Carcinomatöser gefunden haben will, und ebenso wie *Kelling* haben zahlreiche andere Autoren derartige spezifische Eigenschaften des Carcinomeiweißes zu finden geglaubt; aber viele andere haben die Spezifität des Krebseiweißes in diesem Sinne nicht bestätigen können. Hervorheben möchte

ich nur die Versuche von *Salomon* und von *Liepmann*, die abweichend von anderen Autoren so vorgingen, daß sie das zur Auslösung der Immunitätsreaktion im Versuchstier dienende menschliche Carcinommaterial getrocknet in Pulverform verwendeten, wobei vielleicht eine bessere Ausnutzung desselben möglich war. *Salomon* hatte ein positives Resultat unter vielen negativen. *Liepmann* fand eine stärkere Affinität des Serums mit getrocknetem menschlichen Geschwulstmaterial vorbehandelter Kaninchen zu menschlichen Geschwulstzellen als zu menschlichen normalen Zellen.

Sollten diese Angaben sich bestätigen, so würde die vielfach auf gut Glück hin gemachte Annahme gestützt werden, daß Geschwulstzellen dem eigenen Körper so weit entfremdet werden können, daß sie befähigt werden, in ihm eine Immunitätsreaktion auszulösen. Damit wäre eine Basis für die weitere Arbeit geschaffen. Vorläufig aber müssen wir uns bescheiden und anerkennen, daß die aktive Immunität, welche wir bei Mäusen und Ratten kennen gelernt haben, mit Sicherheit nur als eine Transplantationsimmunität charakterisiert ist, und daß alle Annahmen, die darüber hinausgehen, der sicheren Grundlage der Tatsachen entbehren.

Die Bedeutung dieser Frage zeigt sich in dem Augenblick, wo wir versuchen, uns darüber klar zu werden, was eigentlich das Wesen der aktiven Geschwulstimmunität ist. Der nächste Gedanke ist der an eine durch das Blut vermittelte Antikörperwirkung gewesen, und es gibt zahlreiche Autoren, welche an diesem Gedanken festgehalten haben. In der Tat gibt es eine Reihe von Momenten, welche für die Antikörperwirkung sprechen. In diesem Sinne ist einmal die Tatsache zu verwerten, daß die Immunität sich bisher nur gegenüber transplantierten körperfremden Geweben wirksam gezeigt hat; auch das häufige Ausbleiben der Immunität nach einer einmaligen Einspritzung eines körperfremden artgleichen von einem einzigen Individuum stammenden Gewebes erinnert an die Unregelmäßigkeit, mit der sich zum Beispiel Isohämolysine nach Injektion körperfremden artgleichen Blutes entwickeln. Weiter könnte auch die anscheinend stärkere Ausbildung dieser Immunität zwischen artverschiedenen Individuen (Maus und Ratte) für die Analogie mit anderen Antikörperwirkungen verwertet werden. Schließlich sind es gewisse Abweichungen von der Panimmunität, die geeignet sind, uns auf spezifische Antikörper hinzuweisen. *Bashford* fand nämlich, daß gegenüber einem verhornenden Epithelialcarcinom der Maus Embryonenhaut wirksamer war als der ganze übrige Embryo.

Aber die Versuche, welche angestellt worden sind, um die Antikörper im Blute immuner Mäuse direkt nachzuweisen, sind bisher ohne eindeutiges Resultat geblieben. *Michaelis* konnte sie nach dem Prinzip der Komplementablenkung nicht finden, und auch andere Untersucher in Frankfurt, in London, in New-York und in Buffalo sind nicht viel glücklicher gewesen, wenn auch hie und da vielleicht geringe positive Ausschläge vorkamen. Auch die Versuche, eine spezifische Agglutination oder ein spezifisches cytolytisches Vermögen im Serum immuner Tiere zu finden, sind bisher ergebnislos geblieben. Allerdings hat *Weil* eine hämolytische Wirkung des Serums „lymphosarcomatöser“ Hunde gefunden.

Das alles bedeutet keineswegs die Notwendigkeit, auf die Deutung unserer aktiven Immunität als eine Antikörperimmunität zu verzichten.

Denn die Maus ist ein Tier, das wegen seiner geringen Blutmenge für serologische Untersuchungen wenig geeignet ist.

Aber wir werden mit der Möglichkeit zu rechnen haben, daß es sich bei unserer aktiven Immunität um irgend ein uns bisher unbekanntes Immunisierungsprinzip handelt.

Sehr wichtig für die Auffassung der Immunität sind die Versuche, dieselbe durch das Serum auf andere Tiere zu übertragen. Die ersten Versuche zur Lösung dieser Frage stammen von *Jensen* und so vorsichtig er sich äußerte, so glaubte er doch durch die Behandlung von Kaninchen mit Mäusetumoren ein spezifisches Serum von heilender Wirkung dargestellt zu haben. *Ehrlich* ließ derartiges Kaninchenserum auf den zur Impfung der Mäuse bestimmten Geschwulstbrei wirken. *Michaelis* ersetzte das zur Vorbehandlung der Kaninchen benutzte Tumormaterial durch Mäuseblut. Weder *Ehrlich* noch *Michaelis* sahen einen Erfolg. Dagegen glaubten *Gaylord* und *Clowes* durch die Vorbehandlung des Impfbreies mit dem Serum von Mäusen, in denen sich die spontane Heilung eines Tumors vollzogen hatte, eine deutliche Abschwächung dieses Impfbreies verursacht zu haben, während normales Serum wirkungslos blieb.

In jüngster Zeit hat *Walker* über Versuche berichtet, die mir bemerkenswert zu sein scheinen. Er behandelte Ratten mit Mäusetumoren oder mit Mäusehoden und benutzte dann das Serum solcher Ratten nach einer Frist von 14 Tagen zur Injektion von Mäusen, welche transplantierte wachsende Tumoren trugen. Wichtig scheint mir, daß er dabei einmal täglich große Quantitäten (1 *ccm*) Serum einführte, und zweitens daß er diese Behandlung längere Zeit fortsetzte. Er glaubte zu sehen, daß die so behandelten Mäuse ein langsameres Tumorwachstum aufwiesen als unbehandelte.

Falls sich diese Resultate bestätigen, so wäre der erste Anfang mit einer therapeutischen Beeinflussung transplantierter Mäusetumoren nach dem Prinzip der passiven Immunisierung gemacht. Der Erfolg würde nicht ohne weiteres die sichere Aussicht eröffnen, daß auch spontane Tumoren einer solchen Behandlung zugänglich sind, wohl aber ist mit einer solchen Möglichkeit zu rechnen, und ich selbst bin zurzeit damit beschäftigt, diese Frage zu prüfen. Es spricht für die Möglichkeit des Gelingens auch im Falle der spontanen Tumoren einmal die Beobachtung von *Walker*, daß bei den von ihm behandelten Mäusen die Hoden atrophisch wurden. Es ist ferner zu erinnern an die Erfahrung, daß vielfach Carcinom- oder Sarkomzellen sich den verschiedensten Schädlichkeiten gegenüber weniger resistent erwiesen haben als normale Körperzellen.

Nach dem Prinzip der aktiven Immunisierung ist bisher eine therapeutische Beeinflussung von Mäusetumoren nicht gelungen, und nach dem, was wir oben auseinandergesetzt haben, ist vorläufig nicht abzusehen, ob speziell spontan, also autochthon im Körper entstandene Geschwülste überhaupt einer solchen aktiven Immunisierung zugänglich sein können. Zu denken ist beim Menschen an diese Möglichkeit vorläufig nur für den Fall der Chorioncarcinome, welche allein unter den menschlichen Geschwülsten nicht ausschließlich aus im strengen Sinne körpereigenen Zellen, sondern wenigstens zum Teil aus körperfremden Zellen (des Embryos) bestehen.

Therapeutische Probleme.

Wir wollen zum Schluß versuchen, zu präzisieren, wie die Frage der Therapie der malignen Geschwülste heute steht, und welche Aussichten für die Zukunft sich ergeben haben. Es besteht Einigkeit darüber, daß die operative Behandlung, d. h. die radikale Exstirpation aller Geschwulstzellen imstande ist, eine vollständige und dauernde Heilung herbeizuführen. Das Ausbleiben einer dauernden Heilung ist entweder dadurch bedingt, daß bereits vor der Operation eine weit über den Bereich der möglichen Exstirpation hinausgehende Ausbreitung des Krebses stattgefunden hatte, oder aber dadurch, daß die Operation doch nicht so radikal ausgeführt wurde, wie es der betreffende Fall verlangte. Geschieht dies aber, so sind die Erfolge, wie aus den Berichten zuverlässiger Operateure hervorgeht, weniger schlecht, als vielfach angenommen wird.

Die Frage, die uns wesentlich interessiert, ist einmal die, ob auch spontane Heilungen maligner Tumoren vorkommen, und weiter die andere, welche Mittel wir außer der Operation zur Heilung von Geschwülsten anzuwenden gelernt haben.

Auf die Frage der Spontanheilung bösartiger Tumoren soll im folgenden nicht ausführlich eingegangen werden. Es genügt die Feststellung, daß eine Reihe von Beobachtungen vorliegen, die die Möglichkeit einer solchen spontanen Rückbildung sehr nahelegen. Es sei kurz erinnert an die Mitteilung *Rotters* über die spontane Heilung eines Wundrezidivs in einem Falle von malignem Adenom des Rektums, das sich auf dem Boden einer Polyposis recti entwickelt hatte. Der Tod erfolgte später an einer Metastase im Becken. Zuverlässige Gynäkologen berichten in den letzten Jahren über Fälle einer spontanen Heilung von Chorioncarcinom. Diese Beobachtungen beim Menschen sind gestützt worden durch die Erfahrung, daß bei Mäusen spontan entstandene Tumoren spontan heilen können. Wenn dagegen auch die spontane Rückbildung durch Transplantation übertragener Geschwülste bei Mäusen von *Gaylord* und *Clowes* auf eine Stufe mit den Spontanheilungen beim Menschen gestellt wird, so glaube ich doch, daß hier ein wichtiger Unterschied besteht. Wir haben oben ausführlich auseinandergesetzt, daß es jedenfalls für die Frage der Beeinflussung von Tumoren durch Zellimmunisierung von prinzipieller Bedeutung sein kann, ob die Geschwulst aus körpereigenen Geweben besteht oder nicht.

Es hat deshalb auch die neuere Beobachtung von *Apolant* vorläufig noch keine klinische Bedeutung, daß nämlich ein Mäusecarcinom auf halbimmunen Tieren Abweichungen von seinem normalen, histologischen Bau zeigen kann, und zwar in der Weise, daß eine Annäherung an den histologischen Typus des Adenoms zu erkennen ist. Wenn auch noch nicht festgestellt ist, inwieweit mit diesem Rückschlag in den histologischen Typus des Adenoms eine Veränderung des klinischen Verhaltens verbunden ist, so ist doch *Apolants* Beobachtung jedenfalls eine wichtige und anregende gewesen, um so mehr, als *Ehrlich* einen Einfluß der Immunität auch auf das histologische Bild des Chondroms gefunden hatte, in der Weise, daß dies seinen hämorrhagischen Charakter auf halbimmunen Mäusen einbüßte. Aber eine klinische Bedeutung kommt diesen Befunden so lange nicht zu, als wir im Unklaren darüber sind, ob überhaupt ein

unserer Immunität entsprechender Zustand autochthon im Körper entstandene Geschwülste beeinflussen kann.

Die Frage der Spontanheilungen ist eine so heikle, daß wir über sie ungern diskutieren, solange nicht ein größeres einwandfreies Material vorliegt. Jedenfalls aber kommen Schwankungen des klinischen Bildes vor derart, daß Perioden lebhaften Wachstums mit solchen verminderten Wachstums abwechseln. Das Wachstum eines Tumors ist, wie *Apolant* sehr klar ausgesprochen hat, anzusehen als das Produkt zweier Faktoren, deren einer in den biologischen Eigenschaften der Tumorzellen und deren anderer in den Resistenzverhältnissen des Organismus gelegen ist. Das Zusammenrespektive Gegeneinanderwirken dieser Faktoren bedingt den Verlauf der Erkrankung. Während wir nun im Falle der transplantierten Tumoren die Bedingungen, welche die Resistenz des Organismus quantitativ und qualitativ beeinflussen, bis zu einem gewissen Grade kennen gelernt haben, so ist dies für den uns eigentlich interessierenden Fall des autochthon entstandenen Tumors bisher nicht gelungen. Dies gilt wenigstens, soweit der Organismus als Ganzes in Betracht kommt. Dagegen haben wir einsehen lernen, daß die verschiedenen Organe des Körpers keineswegs gleichmäßig zur Metastasenbildung prädisponiert sind, daß es also Organe gibt, in welchen die Zellen bestimmter Tumoren weniger gut oder besser wachsen als in anderen. Allgemein bekannt ist zum Beispiel die Vorliebe mancher Carcinome, z. B. gewisser Mammacarcinome und Prostatacarcinome sowie einiger Tumoren der Schilddrüse, in das Skelettsystem zu metastasieren (Metastasen in der verknöcherten Aorta *(Schmorl)*, in den Zähnen, *Gundermann*), und umgekehrt ist vielfach aufgefallen, wie häufig zum Beispiel die Milz von Metastasen verschont bleibt. Gesichert ist weiter die Beobachtung, daß eine Anzahl von Sarkomen im Gegensatz zu zahlreichen Carcinomen die Fähigkeit besitzen, in der Blutbahn weiter zu wachsen, oder aber, durch den Blutstrom in andere Organe verschleppt, dort wieder anzuwachsen und so Metastasen zu bilden. Nach den Versuchen von *B. Schmidt, Lubarsch* usw. ist es wahrscheinlich, daß in die Blutbahn eingebrochene Carcinomzellen dort häufiger zugrunde gehen als die Zellen vieler Sarkome.

Die Frage, worauf es beruht, daß die Organe in verschiedenem Grade für die Metastasenbildung disponiert sind, oder aber, warum Metastasen bestimmter Geschwülste sich mit Vorliebe in gewissen Organen entwickeln, ist ungelöst. Für den Fall der eigentümlichen Tumoren von Schilddrüsenbau, wie sie ohne maligne Degeneration der Schilddrüse, selbst in Fällen von gutartigen Strumen oder normalen Schilddrüsen, gefunden werden, hat *Gierke* auf die Beziehungen zwischen Thyreoidea und Knochenwachstum hingewiesen. Es ist sehr möglich, daß derartige Beziehungen auch in anderen Fällen eine Rolle spielen.

Wie aber Schwankungen der Resistenz eines und desselben Organes sich erklären könnten, das zu erklären fehlen uns vorläufig die Tatsachen, so viele Hypothesen wir auch in Analogie mit unseren Transplantationsversuchen darüber aufstellen können.

Wichtig für diese Frage sind die im Verlauf der letzten Jahre angestellten Untersuchungen von *Goldmann*, der den Beweis zu erbringen versucht hat, daß, im Gegensatz zu früheren Mitteilungen *Ribberts*, in der Mehrzahl der Fälle die Vascularisierung des Carcinoms, und zwar sowohl spontaner menschlicher Tumoren wie transplantierter Mäusegeschwülste,

eine bis ins Übermaß fortschreitende sei. Er glaubt in diesen Vorgängen den Ausdruck einer Reaktion des Organismus erblicken zu dürfen.

Verständlicher sind uns einige Schwankungen der biologischen Eigenschaften der Tumorzellen selbst.

Die im Verlaufe der Erkrankung häufig zu beobachtende Steigerung der Wachstumsenergie des menschlichen Tumors erinnert an die Steigerung der Virulenz und der Wachstumsgeschwindigkeit, wie sie besonders *Ehrlich* im Verlaufe fortgesetzter Transplantationen bei Mäusen erreicht hat. Auch für die Tatsache, daß unvollkommen exstirpierte Geschwülste des Menschen häufig, augenscheinlich infolge des operativen Eingriffs, rascher zu wachsen anfangen, findet sich eine Analogie in diesen Erfahrungen.

Bei Krankheiten, welche spontan heilen können, betrachten wir es als die Aufgabe der wissenschaftlichen Forschung, daß versucht wird, den natürlichen Heilprozeß genau zu analysieren, um ihn dann in geeigneter Weise zu unterstützen. Diese Aufgabe ist für den Fall der malignen Tumoren bisher unerfüllt geblieben. Wir sind noch außerstande, aus unseren Beobachtungen über Rückbildungserscheinungen an bösartigen Geschwülsten ein Urteil über die dabei wirksamen Faktoren abzugeben. Ob es sich hier um fermentative Kräfte handelt, um die Wirkung irgend welcher immunisierenden Kräfte oder um Vorgänge, welche außerhalb unseres jetzigen Gesichtskreises liegen, das wissen wir nicht, und gerade in unserer Zeit, wo die experimentelle Untersuchung nach verschiedenen Richtungen hin neue Bahnen eröffnet hat, ist es notwendig, sich das recht klar und eindringlich zu sagen. Wir sind deshalb in der Therapie nach wie vor in erster Linie auf das operative Verfahren angewiesen und in zweiter Linie auf die Anwendung einer geringen Anzahl von Mitteln, welche erfahrungsgemäß in manchen Fällen eine Einwirkung auf Tumoren ausüben können. Unbestritten ist, daß sowohl die innerliche Anwendung des Arsens wie die äußere Applikation mancher Ätzmittel und vor allem der Röntgenstrahlen kleine oberflächliche Krebse (zum Beispiel Basalzellenkrebse) der Haut und einige Sarkome zur Heilung bringen kann. Zu diesen Maßnahmen scheint auch die neuerdings von *Sauerbruch* empfohlene Anwendung der festen Kohlensäure zu gehören.

Die weitere Forschung wird sich, soweit sie das Problem der Therapie der malignen Geschwülste betrifft, voraussichtlich in verschiedenen Richtungen bewegen. Einmal wird es sich darum handeln, die uns auch heute zur Verfügung stehenden Behandlungsmethoden auszubauen, weiter wird man zu prüfen haben, ob die Geschwulstimmunität klinische Bedeutung erlangen kann; dann werden die fermentativen Kräfte in ihrer Wirkung auf Geschwülste näher zu prüfen sein und weiter werden wir mit der Möglichkeit rechnen, daß es gelingen könnte, chemische Substanzen zu finden, die ausgezeichnet wären durch eine besondere Affinität zu wachsenden Geschwulstzellen und denen dann vielleicht ein therapeutischer Wert im Sinne einer inneren Desinfektion zukommen würde. In dieser Beziehung ist eine Arbeit von *van den Velden* wichtig, welcher in einem Falle von primärem Gallengangcarcinom mit zahlreichen Metastasen in der Leber und im Pankreas eine Jodspeicherung in den Metastasen nachwies, während das entsprechende normale Gewebe kein Jod enthielt.

Nachdem in den letzten Jahren eine quantitativ gesteigerte, vielleicht auch qualitativ veränderte Ernährung der Geschwulstzellen als ein wesentliches Moment für die Entstehung des vermehrten Wachstums betrachtet worden ist, wird schließlich der Gedanke naheliegen, ob nicht ein Einfluß auf die Ernährung der Geschwulstzellen zu gewinnen sein wird.

Während am Ende des 19. Jahrhunderts die Stimmung vorherrschte, daß die Zeit für einen wesentlichen Fortschritt in der Therapie des Krebses noch nicht gekommen sei, so sehen wir heute hoffnungsvoller in die Zukunft, wenn wir auch nicht abmessen können, ob die Gedanken, in denen wir zurzeit leben, geeignet sind, uns zum Ziel zu führen.

Literatur.

Albrecht, E., Entwicklungsmechanische Fragen der Geschwulstlehre. II. Verhandl. d. pathol. Gesellsch., 1905. — *Albrecht, H.*, Über das Carcinosarkom des Uterus. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol., 1908, II. — *Apolant, H.*, Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arbeiten a. d. königl. Institut f. experim. Therapie zu Frankfurt a. M., 1906, 1. Heft, Fischer, Jena. — Derselbe, Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. Handbuch der pathogenen Organismen etc. von *Kolle* und *Wassermann*, 1906, Fischer, Jena. — Derselbe, Über experimentell erzeugten Rückschlag von Mäusecarcinom in den histologischen Typus des Adenoms. Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 35. — Derselbe, Über künstliche Tumormischungen. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, VI. — *Apolant* und *Ehrlich*, Über die Genese des Carcinoms. Verhandlungen d. Deutschen pathol. Gesellschaft. 1908, 12. Tagung, Fischer, Jena. — *Baermann* und *Linser*, Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. Münchener med. Wochenschr., 1904, Nr. 23. — *Baisch, B.*, Untersuchungen über den von *O. Schmidt* angegebenen protozoonähnlichen Parasiten der malignen Tumoren und über Cancroïdin (*Schmidt*). Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 7. — *Bashford* in Annual reports of the Imperial Cancer research fund, London 1903, 1904, 1905, 1906, 1907, 1908, Taylor and Francis. — *Bashford, E. F.* in First scientific report on the investigations of the cancer research fund. March 1904 und Second report 1905 und Third report 1908, London, Taylor and Francis. — Derselbe, Einige Bemerkungen zur Methodik der experimentellen Krebsforschung. Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 16. — Derselbe, The Ethnological Distribution of Cancer. Third scientific report of the Imperial Cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — Derselbe, Liquid air and Cancer. Lancet, 1908, pag. 394. — *Bashford, E. F.*, *Murray, J. A.* and *Bowen, W. H.*, Experimental Analysis of the Growth of Cancer. Royal Society proceedings B., 1906, LXXVIII. — Dieselben, Die experimentelle Analyse des Carcinomwachstums. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907. — Dieselben, The experimental Analysis of the Growth of Cancer. Third scientific report of the imperial Cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — *Bashford, E. F.*, *Murray, J. A.* and *Haaland, M.*, Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 38 und 39. — Dieselben, The Induction of Specific resistance and of General enhanced susceptibility to Inoculation of Carcinoma and Sarcoma in Rats and Mice. Journ. of Pathology, 1908, XII. — *Bashford, E. F.*, *Murray, J. A.*, *Haaland* and *Bowen, W. H.*, General results of Propagation of Malignant New-Growths. Third scientific report of the Imperial Cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — *Bashford, E. F.*, *Murray, J. A.* and *Haaland, M.*, Resistance and susceptibility to inoculated Cancer. Third scientific report of the Imperial Cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — *Bashford, E. F.*, *Murray, J. A.* and *Cramer, W.*, Source of the Constituent Elements of New Growths obtained by Artificial Propagation. Second scientific report of the Imperial Cancer research fund, Part IV, London 1905, Taylor and Francis. — Dieselben, Stroma is a specific reaction on the Part of the Host. Second scientific report of the Imperial Cancer research fund, Part II, London 1905, Taylor and Francis. — Dieselben, Comparison between the transmission of an Infective Granuloma of the Dog and Carcinoma of the mouse. Second scientific report of the Imperial Cancer research fund, Part II, London 1905, Taylor and Francis. — Dieselben, Einige Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 46. — Dieselben, The natural and induced resistance of mice to the Growth of Cancer. Royal Society Proceedings B., 1907, LXXIX und in Third scientific report of the Imperial Cancer research

fund. London 1908, Taylor and Francis. — *Beard*, Die Embryologie der Geschwülste. Zentralbl. f. Pathol., 1903. — Derselbe, Trypsin and Amylopsin in Cancer. Med. Record, 23. Juni 1906. — *Beebe* and *Ewing*, A study on the so called infectious Lymphosarcoma of Dogs. The Journ. of Med. research, 1906. — *Beebe* and *Crile*, Transfusion in Sarcoma. Amer. Assoc. for Cancer research 1st. Meeting, November 1907: Extract in The Journ. of the Amer. med. association, 1908, Nr. 1. — *Behla*, Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — *Beresowski*, Über die histologischen Vorgänge bei der Transplantation von Hautstücken auf Tiere einer anderen Spezies. *Zieglers* Beiträge, 1893, XII. — *Bergell* und *Lewin*, Über Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. II. Zeitschr. f. klin. Med., 1907, LXIV. — *Bergell* und *Sticker*. Über Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 38. — *v. Bergmann, E.*, Über Krankheiten, welche dem Krebs vorangehen. Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 30. — *v. Bergmann, G.* und *Bamberg*, Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 30. — *Bier, A.*, Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzen von artfremdem Blut. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 29. — *Blumenthal, F.*, Zur Frage der Krebskachexie. Festschr. f. *Salkowski*, Berlin, A. Hirschwald. — Derselbe, Über die Ursachen der Malignität der Krebsgeschwülste. Med. Klinik, 1905, Nr. 15. — Derselbe, Über Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Med. Klinik, 1905, Nr. 7. — Derselbe, Chemische Vorgänge bei der Krebskrankheit. Wiesbaden 1906, Bergmann. — Derselbe, Artikel: Krebsforschung in Real-Encyclopädie von *Eulenburg*, XXXIII, Lief. 325—334, 3. Aufl., Berlin 1909, Urban & Schwarzenberg. — *Blumenthal, F.* und *Wolff*, Über Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Med. Klinik, 1905, Nr. 7. — *Borrel*, Le problème du cancer. Bull. de l'Institut Pasteur, 1907. — *Bra*, Le cancer et son parasite. Soc. d'Edit. scient., Paris 1900. — *Bridré, J.*, Recherches sur le cancer expérimental des souris. Annales de l'Institut Pasteur, XXI, 1907. — *Brieger* und *Trebing*, Über die antitryptische Kraft des menschlichen Blutserums, insbesondere bei Krebskranken. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 22 und 29. — *Bruns*, Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwülste. Beitr. z. klin. Chirurgie, III. — *Casper*, Geschwülste der Tiere in *Lubarsch-Ostertag*, Ergebnisse der allgemeinen Pathol., 1896 und 1898, III, 2. Abt. — Derselbe, Pathologie der Geschwülste bei Tieren. Wiesbaden 1899. — *Clowes, G. H. A.*, A study on the influence exerted by a variety of physical and chemical forces on the virulence of Carcinoma in mice. Brit. med. Journ., Dezember 1906 und in Seventh Annual report of the work of the Cancer laboratory of the New York Department of Health for the Year 1905/06, Albany 1907. — *Clowes, G. H. A.* and *Baeslack, F. W.*, On the influence exerted on the virulence of Carcinoma in mice by subjecting the tumor materials to incubation previous to inoculation. The Journ. of experim. Med., 1906, VIII und in Seventh Annual report of the work of the Cancer laboratory of the New York Department of Health for the Year 1905/06, Albany 1907. — Dieselben, Further evidence of immunity against Cancer in mice after spontaneous recovery. Med. News, Dezember 1905 und in Sixth Annual report of the work of the Cancer laboratory of the New York Department of Health for the Year 1904/05, Albany 1907. — *Clowes, H. H. A.* and *Frisbie, W. S.*, On the relationship between the rate of Growth, age and potassium and calcium content of mouse tumors (Adeno-carcinoma *Jensen*). Amer. Journ. of Physiol., 1905 und in Sixth Annual report of the work of the Cancer laboratory of the New York Department of Health for the Year 1904/05, Albany 1907. — *Coley*, The Amer. Journ. of med. sciences, 1893/94. — *Coley, W.*, Late results of the treatment of inoperable sarcoma by the mixed toxin of erysipelas and Bacillus prodigiosus. The Amer. Journ. of med. sciences, 1906. — Derselbe, Sarcoma of the neck treated by means of the mixed toxins of erysipelas and Bacillus prodigiosus. Annals of Surg., 1906, XLIII. — *Cooper* in The Veterinarian, XLII, pag. 518, London 1869, zit. nach *Loeb*. — *Cornil*, Étude histologique des effets des rayons de Röntgen. Semaine méd., 1906, Nr. 3. — *Czerny, V.*, Über unerwartete Krebsheilungen. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — *Dagonet*, Compt. rend. de la soc. de biol., 1903. — *Doyen*, Le micrococcus néoformans et les néoplasmes. Paris 1903. — Derselbe, Académie des Sciences, Paris 1904. — Derselbe, Revue critique de Médecine et de Chirurgie, 1905. — Derselbe, La vaccination antinéoplasique. Congrès de Chirurgie, 1906. — Derselbe, 1. Quelle preuve scientifique a-t-on aujourd'hui de la nature parasitaire des néoplasies et spécialement du cancer? 2. Traitement du cancer. — L'état actuel de la question du cancer. Congrès internat. de méd., Lisbonne 1906, Sektion 3 und 4. — *v. Dungern*, Spezifisches Immunserum gegen Epithel. Münchner med. Wochenschr., 1899. — *v. Dungern* und *Werner*, Das Wesen der bösartigen Geschwülste.

Leipzig 1907. — *v. Dungern*, Über Verwertung spezifischer Serumreaktionen für die Carcinomforschung. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — *Eberth, C. J.*, Über multiple Adenome der Froschhaut. *Virchows* Archiv, 1868, XLIV. — *Ehrenreich, M.* und *Michaelis, L.*, Über Tumoren bei Hühnern. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906. — *Ehrlich*, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1906, III, Nr. 7. — Derselbe, Experimentelle Carcinomstudien an Mäusen. Arbeiten aus dem kgl. Institut für experim. Therapie zu Frankfurt a. M., 1906, Heft I, Fischer, Jena. — Derselbe, Experimentelle Studien an Mäusetumoren. I. Internat. Konferenz für Krebsforschung in Heidelberg. Frankfurt a. M., Oktober 1906. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V, pag. 59. — Derselbe, Über ein transplantables Chondrom der Maus. Arbeiten aus dem königl. Institut für experim. Therapie zu Frankfurt a. M., 1906, Heft 1, Fischer, Jena. — *Ehrlich* und *Apolant*, Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 28. — Dieselben, Zur Kenntnis der Sarkomentwicklung bei Carcinomtransplantationen. Zentralbl. f. Pathol., 1906, Nr. 13. — Dieselben, Erwiderung auf den Artikel des Herrn Dr. *Bashford*. Berliner klin. Wochenschrift, 1906, Nr. 21. — Dieselben, Über spontane Mischtumoren der Maus. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 44. — *Ehrlich, Apolant* und *Haaland*, Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 2. — *Emmerich* und *Scholl*, Münchner med. Wochenschr., 1894. — *Emmerich* und *Scholl*, Klinische Erfahrungen über die Heilungen des Krebses durch Krebsserum (Erysipelserum). Deutsche med. Wochenschr., 1895. — *Emmerich* und *Zimmermann*, Über einige mit Krebsserum behandelte Fälle von Krebs und Sarkom. Deutsche med. Wochenschrift, 1895. — — *Ewing, James*, Cancer problems. Arch. of Internat. Med., Chicago, Februar 1908. — *Fehleisen*, Die Ätiologie des Erysipels. 1883. — *Firket*, Bull. de l'Acad. royale de Belgique, 1892. — *Fischer, Bernhard*, Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münchner medizinische Wochenschrift, 1906, Nr. 42. — Derselbe, Über die Entstehung und das Wachstum bösartiger Geschwülste. Verhandlungen d. Deutschen Pathol. Gesellsch., 1906. — Derselbe, Über experimentelle Erzeugung von Epithelwucherung und Epithelmetaplasie. Verhandl. d. Deutschen Pathol. Gesellsch., 1906. — *Fischer, H.*, Über das plötzliche Verschwinden von Tumoren. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, 1879, XII. — *Flexner, S.*, Tumor of the Rat. Amer. Assoc. for Cancer research. 1st regular meeting, 15. November 1907. Extract in The Journ. of the Amer. med. association, 1908, Nr. 1. — *Flexner, S.* and *Johling, J. W.*, Remarks on and exhibition of specimens of metastasing Sarcoma of the Rat. Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine. New York 1906, IV, Nr. 1. — Dieselben, Infiltrating and Metastasing Sarcoma of the Rat. Journ. of the Amer. med. association, 1907, pag. 420. — Dieselben, On the promoting influence of treated tumor emulsions on tumor Growth. Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine. New York 1907, IV, Nr. 7, pag. 156. — Dieselben, On secondary transplantation of a Sarcoma of the Rat. Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine, New York 1907, IV, Nr. 3, pag. 44. — Dieselben, Restraint and promotion of tumor Growth. Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine. New York 1907, V, Nr. 1, pag. 16. — Dieselben, Metaplasia and metastasis of a rat tumor. Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine. New York 1908, V, Nr. 2, pag. 52. — Dieselben, Further notes on a rat tumor. Proceedings of the society for experimental Biology and Medicine. New York 1908, V, Nr. 4, pag. 91. — *Foulerton*, Med. Record, 22. Oktober 1904. — *Frieben*, Vortrag im Hamburger ärztl. Verein. Ref. in Fortschr. auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, 21. Oktober 1902, VI, 2. — *Friedrich, P. L.*, Heilversuche mit Bakteriengiften bei inoperablen bösartigen Neubildungen. Arch. f. klin. Chir. L. — *Gaylord, H. R.*, A Spirochete in primary and transplanted Carcinoma of the breast in mice. Journ. of infectious diseases, 1907. IV. — Derselbe, Cancer in mice American Association for Cancer research Extract aus The journ. of the Amer. Medical Association, 1908, L, Nr. 1, pag. 63. — Derselbe, The resistance of embryonic epithelium, transplantable Mousecancer and certain Organisms to freezing with Liquid air. The journ. of Infectious Diseases, 1908, V, Nr. 4. — *Gaylord, H. R.* and *Clowes, Ph. D.*, On spontaneous cure of cancer Surgery, Gynecology and Obstetrics, 1906, II, Nr. 6 und in Seventh Annual report of the work of the cancer Laboratory of the New York State Department of Health for the Year 1905 06, Albany 1907. — *Gaylord, H. R.* and *Clowes, G. H. A.*, Evidences that infected cages are the source of spontaneous cancer developing among small caged animals. Seventh annual report of the work of the cancer Laboratory of the New York State Department of Health for the Year 1905/06, Albany 1907. — *Gaylord, H. R.*,

Clowes, G. H. A. and *Baeslack, F. W.*, Preliminary report on the presence of an immune body in the blood of mice spontaneously recovered from cancer usw. Medical News, January 1905 und in Sixth Annual report of the work of the cancer Laboratory of the New York of Health for the Year 1904/05, Albany 1907. — *Geissler*, Die Übertragbarkeit des Carcinoms. Archiv f. klin. Chirurgie, 1893, XLVI. — *Gierke*, Über Knochentumoren mit Schilddrüsenbau. *Virchows* Archiv, 170. — Derselbe, Die hämorrhagischen Mäusetumoren, mit Untersuchungen über Geschwulstresistenz und -disposition bei Mäusen. Beitr. zur pathol. Anatomie, begründet von *Ziegler*, 1908, XLIII. — Derselbe, The haemorrhagic Mammary Tumors of mice with results of research into susceptibility and Resistance to inoculation. Third scientific report on the investigations of the imperial Cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — *Gierke, E.*, Was hat uns die experimentelle Forschung über den Mäusekrebs gelehrt? Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 2. — *Gobert*, Des néoplasies expérimentales produites par l'inoculation du micrococcus néoformans. Paris 1906. — *Goldmann, E.*, Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. Beitr. zur klin. Chir., XVIII. — Derselbe, Die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen Geschwülsten. Verhandl. der Naturforschergesellschaft, 1907. — Derselbe, Die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen Neubildungen. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — Derselbe, The Growth of Malignant disease in Man and the lower animals with special reference to the vascular system. Lancet, November 1907. — *Haaland*, Les tumeurs de la souris. Annales de l'Institut Pasteur, Mars 1905. — *Haaland, M.*, Über Metastasenbildung bei transplantierten Sarkomen der Maus. Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 34 und Zeitschr. f. Krebsforschung, VI. — Derselbe, Beobachtungen über natürliche Geschwulstresistenz bei Mäusen. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 23. — Derselbe, Ein Chondrosarkom der Maus. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — Derselbe, Musekraeft og experimentel Kraeftforskning. Norsk Magazin for laegevidenskaben, 1907. — Derselbe, Contribution to the study of the Development of Sarcoma under experimental conditions. Third scientific report of the Imperial Cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — *Hanau*, Erfolgreiche experimentelle Übertragung von Carcinomen. Fortschritte der Medizin, 1889, VII. — *Hertwig* und *Poll*, Zur Biologie der Mäusetumoren. Abhandlungen der Königl. preußischen Akademie der Wissenschaften, 1907. — *Hérubel*, Sur une tumeur chez un Invertébré (Sipunculus nudus). C. R. de l'Académie des Sciences. Paris 1906, Nr. 24, pag. 979. — *Herxheimer*, Über das Carcinoma sarcomatodes und einen einschlägigen Fall des Oesophagus. Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellsch. 1908. — Derselbe, *Zieglers* Beiträge, 1908. — *Hofbauer, J.*, Grundzüge einer Antifermentbehandlung des Carcinoms. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 30. — *Jaboulay*, Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques, 1908, pag. 239. — *Jacoby, Martin*, Zur Frage der spezifischen Wirkung der intrazellulären Fermente. Beitr. zur chem. Physiologie und Pathologie. III, 446. — *Jensen, C. O.*, Experimentelle Untersuchungen über Krebs bei Mäusen. Zentralbl. f. Bakteriologie, 1903. — Derselbe, Transplantable Rottesarcomer Saertryk af Bereitningen om Cancerkomitéens Virksomhed 1905—1907. Fra Forsogslaboratoriets Bakteriologike Afdeling, Kobenhavn 1907. — Derselbe, Übertragbare Rattensarkome. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1908, VII. — *Johne* in *Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie. Leipzig 1886. — *Jores*, Über Art und Zustandekommen der von *B. Fischer* mittelst Scharlachöl erzeugten Epitheliomwucherungen. Münchner med. Wochenschr., 1906, Nr. 41. — *Jürgens*, Verhandlungen der Berliner med. Gesellschaft, 1895. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie der Sarkome. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1896. — Derselbe, Demonstration von Sarkompräparaten, durch Impfung bei Tieren erzeugt. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1897. — Derselbe, Verhandl. der Naturforscherversammlung, 1898. — *Kelling*, Wiener med. Wochenschr., 903, Nr. 30. — Derselbe, Wiener med. Wochenschr., 1904, Nr. 37/38. — Derselbe, Über die Blutserumreaktion bei Carcinomatösen. Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 29 u. 30. — Derselbe, Offener Brief an *Ribbert*. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1905, III. — Derselbe, Über eine neue hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten usw. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1906, Archiv f. klin. Chirurgie, 1906, LXXX. — Derselbe, Verhandl. d. Gesellsch. Deutscher Naturforscher u. Ärzte, Dresden 1907. — *Koch, M.*, Demonstration einiger Geschwülste bei Tieren. Verhandl. d. Deutschen patholog. Gesellsch., 1904. — *Lassar*, Deutsche med. Wochenschr., 1891. — *Langenbeck, B. v.*, *Schmidts* Jahrb., 1840, pag. 94. — *Levin, Isaac*, The reactive power of the white rat to tissue implantation. Proceedings of the society for Experimental Biol. and Med. New York 1908, V, Nr. 2, pag. 41. — Derselbe, Medical record, Dez.

1907. — *Lewin, Carl,* Über experimentell bei Hunden erzeugte verimpfbare Tumoren nach Übertragung von menschlichem Krebsmaterial. Zeitschr. f. Krebsforschung. IV. — Derselbe, Die Entstehung von verimpfbaren Tumoren bei Hunden nach Übertragung von menschlichem Krebsmaterial. Med. Klinik, 1906, Nr. 6. — Derselbe, Die Entstehung von histologisch neuen Geschwülsten nach der Impfung mit Carcinom. Charité-Annalen, XXXII. Jg. — Derselbe, Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, VI. — Derselbe, Über Versuche, durch Übertragung von menschlichem Krebsmaterial verimpfbare Geschwülste bei Tieren zu erzeugen. I. internat. Konferenz für Krebsforschung 1906. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — Derselbe. Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Tumoren. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 50. — Derselbe, Ein transplantables Rattencarcinom (mit Demonstrationen). Verhandl. d. Kongresses für innere Medizin, XXIV. Kongreß, Wiesbaden 1907, Bergmann. — Derselbe, Die biologisch-chemische Erforschung der bösartigen Geschwülste. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 1908, II. — Derselbe, Die Ergebnisse der experimentellen Erforschung der bösartigen Geschwülste. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, 1908, I. — Derselbe, Die Veränderungen eines Adenocarcinoms der Ratte bei der Transplantation. Verhandl. der Deutschen patholog. Gesellsch., 1908. — *v. Leyden,* Über die Probleme der kurativen Behandlung der Carcinome des Menschen. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — *v. Leyden* und *Bergell,* Über Pathogenese und über den spezifischen Abbau der Krebsgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 23. — *v. Leyden* und *Blumenthal,* Vorläufige Mitteilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung auf der I. medizinischen Klinik. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 36. — *Liepmann,* Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 27. — Derselbe, Zur experimentellen Krebsforschung. Charité-Annalen, 1907. XXXI. — *Lindenborn, K.,* Über Röntgentumoren. *Bruns* Beiträge, 1908, LIX. — *Lippmann, H.,* Über einen Fall von Carcinoma sarcomatodes mit gemischten und reinen Sarkommetastasen. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1905, III. — Derselbe, Das Carcinoma sarcomatodes. I. D. Halle 1907. *Loeb, Leo* and *Jobson, George,* On carcinoma in cattle. Medicine, 1900. — Derselbe, Über den Krebs der Tiere. Archiv f. klin. Chirurgie, LXX, Heft 3. — Derselbe, On transplantation of tumors. Journ. of Medical research, 1901. — Derselbe, Über Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weißen Ratte. *Virchows* Archiv, 1902, CLXVII. — Derselbe, Über Transplantation von Tumoren. *Virchows* Archiv, 1903, CLXXII. — Derselbe, On Transplantation of tumors. Amer. Medicine, 1903, V. — Derselbe, Über das endemische Vorkommen des Krebses beim Tiere. Zentralbl. f. Bakteriologie, 1904, XXXVII, Heft 2. — Derselbe, On some conditions determining variations in the Energy of tumor Growth. Amer. Medicine, 1905, X. — Derselbe, Über Sarkomentwicklung bei einem drüsenartigen Mäusetumor. Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 24. — Derselbe, Further experimental investigations into the Growth of tumors. Development of Sarcoma and Carcinoma after the inoculation of a carcinomatous tumor of the submaxillary gland in a Japanese mouse. The University of Pennsylvania. Medical Bulletin, July 1906. — Derselbe, Further observations on the endemic occurence of carcinoma and on the inoculability of tumours. The University of Pennsylvania Medical Bulletin, March-April 1907. — Derselbe, Observations on the Inoculability of tumors and on the endemic occurence of cancer. International clinics, 1907, III, 17 series. — Derselbe, Über einige Probleme der experimentellen Tumorforschung. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — Derselbe, Über Entwicklung eines Sarkoms nach Transplantation eines Carcinoms. Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 1. — Derselbe, Über Entstehung eines Sarkoms nach Transplantation eines Adenocarcinoms einer japanischen Maus. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1908, VII, Heft 1. — Derselbe, American Association for cancer research 1st Meeting 15. November 1907. Extract in Journ. of the Amer. Medical Association. 4. Januar 1908. — *Loeb, Leo* and *Addison, W. H. F.,* Tissue Transplantation into Different Species. Proceedings of the Pathological society of Philadelphia 1908. — *Löwenthal, W.* und *Michaelis, L.,* Über den Krebs der Mäuse. Zweite Mitteilung: Histiogenese der Impftumoren. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906, IV. — *Lubarsch,* Über einen großen Nierentumor beim Kaninchen. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., 1905, pag. 342. — *Mac Leod, J. M.,* Epitheliom in einer Narbe nach Röntgendermatitis. Brit. Journ. of Dermatol., 1906. — *Mendes da Costa,* Fratiamento del epithelioma con les reyos X. Referat in Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, X, 4. — *Michaelis, L.,* Experimentelle Untersuchungen über den Krebs der Mäuse. Med. Klinik, 1905, Nr. 9. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Krebs bei Mäusen. (Ergänzung zu

meiner Arbeit in Nr. 9 dieser Wochenschrift.) Med. Klinik, 1905, Nr. 20. — Derselbe, Über den Krebs der Mäuse. Erste Mitteilung: Herkunft, Bau und klinische Erscheinungen der Geschwülste. Ihre Übertragbarkeit. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906, IV. — Derselbe, Weitere experimentelle Untersuchungen über Tierkrebs. Verein für innere Medizin in Berlin. Sitzung vom 8. April 1907. Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 20 und 21. — Derselbe, *a)* Ein transplantables Rattencarcinom; *b)* Versuche zur Erziehung einer Krebsimmunität bei Mäusen. I. internationale Konferenz für Krebsforschung 1906. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — Derselbe, Kritische Sammelberichte über die Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung. Erster Bericht: Die Frage nach der Kontagiosität des Krebses. Therap. Monatsh., Oktober 1907. — *Michaelis, L.* u. *Lewin, C.*, Über ein transplantables Rattencarcinom. Berliner klin. Wochenschr., 1907, Nr. 15. — *Morau,* Compt. rend. de la société de biologie, 1891. — Derselbe, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 1893. — *Murray, J. H.,* A transplantable Squamous celled Carcinoma of the Mouse. Third scientific report of the imperial Cancer research fund London. Taylor and Francis, 1908. — Derselbe, Spontaneous cancer in the Mouse; Histology, Metastasis, Transplantability and the relations of malignant. New Growths to spontaneously affected animals. Third scientific report on the investigations of the Imperial Cancer research fund, London 1908. — Derselbe, The zoological distribution of Cancer. Third scientific report on the investigations of the imperial Cancer research fund, pag. 41, London, Taylor and Francis, 1908. — *Myler,* The *Otto Schmidt* treatment of Cancer. Arch. of the Middlesex hospital. 3[d] report of the cancer research society, London 1904. — *Neuberg, Karl,* Über die Wirkungsweise des Radiums beim Carcinom. Zeitschr. f. Krebsforsch., 1904, II. — Derselbe, Über anomale fermentative Vorgänge beim Krebs. Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 5. — Derselbe, Die Enzyme der Krebszelle. Arbeiten aus dem Patholog. Institut zu Berlin. Festschrift, 1905. — Derselbe, Das Krebseiweiß. Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Berlin. Festschrift, 1905. — Derselbe, Über die Röntgenwirkung beim Krebsgewebe. Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Berlin. Festschrift. 1905. — Derselbe, Chemisches zur Carcinomfrage. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Berlin, 1906. — *Nowinski,* Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1876, XIV. — *Obermeyer* und *Pick,* Über die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweißkörper. Wiener klin. Wochenschr., 1906, Nr. 12. — *Petersen, W.,* Über die Grundlagen der Erfolge der Bakteriotherapie bösartiger Geschwülste. Beitr. zur klin. Chir., XVII. — *Pettit, A.,* Tumeurs malignes chez des animaux ayant vécu à la ménagerie du Muséum. Bull. Mus. Hist. Naturelle, Paris 1897. — Derselbe, Bull. Mus. Hist. Naturelle. Paris 1900. — Derselbe, Fibrome observé sur un Megalobatrachus maximus à la ménagerie du Muséum. Bull. Mus. Hist. Naturelle, Paris 1902 — *Pettit* et *L. Vaillant,* Lésions stomacales chez un Python de Seba. Bull. Mus. Hist. Naturelle, Paris 1902. — *Petry,* Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Zeitschr. f. physik. Chemie, 1899. XXVII. — Derselbe, *Hofmeisters* Beiträge, 1902, II. — *Plehn, M.,* Bösartiger Kropf (Adenocarcinom der Thyreoidea) bei Salmoniden. Allgem. Fischereiztg., 1902. — Dieselbe, Über Geschwülste bei Kaltblütern. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906. — *Pick, L.,* Der Schilddrüsenkrebs der Salmoniden. Berliner klin. Wochenschr., 1905. — *Pick, L.* und *Poll, H.,* Über einige bemerkenswerte Tumorbildungen aus der Tierpathologie. Berliner klin. Wochenschr., 1903, Nr. 23—25. — *Plenio,* Über einen Fall von Totalresorption eines großen Melanoms. Arch. f. klin. Chir., XXXIV, pag. 698. — *Powell* and *White,* Tumorbildung post coitum beim Hunde. Brit. med. Journ., 1902. — *Porter* and *White,* Multiple carcinomata following X-ray dermatitis. Annals of Surgery, 1907, II, Nr. 5. — *Printzing,* Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — *Reale,* Tentativi d'inoculazione sperimentale del sarcoma cutaneo (Typo Kaposi). Napoli 1902. — *Rehn,* Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1895. — Derselbe, Blasengeschwülste bei Farbarbeitern. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1904. — Derselbe, Blasenerkrankung bei Anilinarbeitern. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1906. — *Ribbert, H.,* Über Transplantation auf Individuen anderer Gattung. Verhandl. d. Deutschen pathol. Gesellsch., 1905. — Derselbe, Bemerkungen zu *Kellings* Offenem Brief. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1905, III. — Derselbe, Die Entstehung des Carcinoms. 2. Aufl. Bonn, Verlag von F. Cohen. — *Richet* et *Héricourt,* La semaine méd., 1895, pag. 199. — Dieselben, Compt. rend. de la soc. de biol., 1895, XXVII. — Dieselben, Compt. rend. de la soc. de biol., 1900, LII. — *Riehl,* Vortrag in der k. k. Gesellsch. der Ärzte in Wien, 15. Juni 1906. Referat in: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, X, 4. — *Rotter,* Polyposis recti, Adenoma malignum. Spontanheilung. Arch. f. klin. Chir., LVIII, pag. 357, und LIX, pag. 881. — *Russel, B. R. G.,* The Nature of resistance to the inoculation of cancer. Third scientific report of the

imperial cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — *Salomon, H.*, Versuche über Serumdiagnose des Carcinoms. Wiener med. Wochenschr., 1907, Nr. 3. — *Salvin-Moore, J. G.* and *Wakelin Barrat, J. O.*, Lancet, 1908. — *Salvin-Moore, J. E.* and *Walker, C. E.*, Lancet, 1908, pag. 226. — *Schmidt, M.B.*, Krebszellenembolieen in Lungenarterien. Verhandl. d. Naturforschergesellsch., 1897. — Derselbe, Die Verbreitungswege der Carcinome und die Beziehungen generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen. Jena 1903, Gustav Fischer. — *Schmidt, Otto*, Mitteilungen aus Dr. *Schmidts* Laboratorium für Krebsforschung, 1905. — Derselbe, Über einen protozoenähnlichen Mikroorganismus in malignen Tumoren und durch diesen erzeugte transplantierbare Geschwulstformen beim Tiere. Münchner med. Wochenschr., 1906, Nr. 4. — *Schmorl* in *Apolant, H.*, Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arbeiten aus dem kgl. Institut für experim. Therapie zu Frankfurt a. M., 1. Heft, Jena 1906, Fischer. — Derselbe, Über Krebsmetastasen im Knochensystem. Verhandl. d. Deutschen patholog. Gesellsch., 1908. — *Schöne, Georg*, Untersuchungen über Carcinomimmunität bei Mäusen. Münchner med. Wochenschr., 1906, Nr. 51. — Derselbe, Weitere Untersuchungen über Geschwulstimmunität bei Mäusen. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1907. — Derselbe, Weitere Erfahrungen über Geschwulstimmunität bei Mäusen. Verhandl. d. Naturforscherversammlung, Dresden 1907. Derselbe, Die Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten. Jahresbericht über die gesamte Immunitätsforschung, herausgegeben von *Weichard*, Stuttgart 1907, Enke. — Derselbe, Über einige neuere Fragestellungen in der Geschwulstlehre. Med. Klinik, 1908, Nr. 15. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die Transplantation körperfremder Gewebe. Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chir., 1908. — Derselbe, Vergleichende Untersuchungen über die Transplantation von Geschwülsten und von normalen Geweben. *Bruns* Beiträge, 1908, LXI, pag. 1. Derselbe, Carcinom und Sarkom in einer Schilddrüse beim Hunde. Virchows Archiv. 195, 1909. — *Schümann, E.*, Über die Entstehung bösartiger Neubildungen auf der röntgenbestrahlten Haut. Arch. f. klin. Chir., 1907, LXXXIV. — *Seckel*, Über experimentell erzeugte atypische Epithelwucherungen. Naturw.-med. Gesellsch. zu Jena, 29. November 1907. Münchner med. Wochenschr., 1907, pag. 2257. — *Seligmann, C. G.*, On the occurrence of New Growths amony the Natives of British New Guinea. Third scientific report of the Imperial Cancer research fund, London 1908, Taylor and Francis. — *Seyberth, L.*, Beitrag zur Kenntnis der Blasengeschwülste bei Anilinarbeitern. Münchner med. Wochenschr., 1907, S. 1573. — *Sick*, Über Carcinom der Haut, das auf dem Boden eines Röntgenulcus entstanden ist. Biol. Abteil. d. ärztl. Vereines zu Hamburg. Münchner med. Wochenschr., 1903, Nr. 33. — *Smallwood, W. M.*, Adrenal tumors in the kidney of the Frog. Anatom. Anzeiger, 1905, pag. 652. — *Smith* and *Washburn*, Brit. med. Journ., 1898. — *Spronek*, Tumeurs malignes etc. Annal. de l'Institut Pasteur, 1892. — *Spude*, Die Ursache des Krebses und der Geschwülste im allgemeinen. Berlin 1904. — Derselbe, Demonstration von Zeichnungen aus beginnenden Hautcarcinomen. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — *Stahr, H.*, Atypische Epithelwucherungen und Carcinom. Münchner med. Wochenschr., 1907, Nr. 24. — *Starling*, The Croonian lectures on the Chemical Correlation of the body. London 1905. — Derselbe, Verhandlungen d. Naturforschergesellsch., Stuttgart 1906. — *Sticker, A.*, Über den Krebs der Tiere, insbesondere über die Empfänglichkeit der verschiedenen Haustierarten und über die Unterschiede des Tier- und Menschenkrebses. Arch. f. klin. Chir., 1902, LXV. — Derselbe, Transplantables Lymphosarkom des Hundes. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1904, I. — Derselbe, Berliner tierärztl. Wochenschr., 1905, Nr. 20. — Derselbe, Erfolgreiche Übertragungen bösartiger Geschwülste bei Tieren. Med. Klinik, 1905, pag. 603. — Derselbe, Transplantables Rundzellensarkom des Hundes. 2. Mitteil. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1906, IV. — Derselbe, Übertragungen von Tumoren bei Hunden durch den Geschlechtsakt. Berliner klin. Wochenschr., 1906, Nr. 49. — Derselbe, Infektiöse und krebsige Geschwülste an den äußeren Geschlechtsorganen des Hundes. Arch. f. klin. Chir., 1906, LXXVIII. — Derselbe, Spontane und postoperative Implantationstumoren. Münchner med. Wochenschr., 1906, Nr. 39. — Derselbe, Über endemisches Vorkommen des Krebses. I. Internationale Konferenz für Krebsforschung, Heidelberg-Frankfurt a. M. 1906. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — Derselbe, Das Wesen und die Entstehung der Krebskrankheit auf Grund der Ergebnisse der modernen Krebsforschung. Medizin. Klinik, 1907, Nr. 37. — Derselbe, Internationaler Chirurgenkongreß, Brüssel 1907. — Derselbe, Die Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Atoxyl und fremdartiges Eiweiß. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 30. — *Thorel*, Demonstration einiger Präparate von sogenannten Mäusecarcinomen. Verhandl. d. Deutschen patholog. Gesellsch., 1907. — Derselbe, Kasuistisches zum Kapitel der

sogenannten Mäusecarcinome. Verhandl. d. Deutschen patholog. Gesellsch., 1908. — *Trotter, A. M.*, Carcinoma of the liver in the Cow. Journ. of comparative Pathology, 1905. — *Unna*, Die chronische Röntgendermatitis der Radiologen. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, VIII, 2. — *Uhlenhut*, Zur Lehre von der Unterscheidung verschiedener Eiweißarten mit Hilfe spezifischer Sera. Festschrift für *Koch*, 1903. — Derselbe in der Diskussion über die Vorträge von *v. Bergmann*, *Sticker*, *Hofbauer*, *Falk*. Berliner med. Gesellsch., 8. Juli 1908. Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 30. — *van den Velden*, Zur Jodverteilung unter pathologischen Verhältnissen. Biochemische Zeitschr., 1908, IX. — *Velich*, Wiener medizinische Blätter, 1898. — *Vischer, A.*, Über Sarkomübertragungsversuche. *Bruns* Beiträge, 1904, XLII. — *Walker, C. E.*, The action of two sera upon a carcinoma occurring in mice. Lancet, September 1908. — *Wehr*, Weitere Mitteilungen über die positiven Ergebnisse der Carcinomüberimpfungen von Hund auf Hund. Arch. f. klin. Chir., 1889, XXXIX. — *Weil, Richard*, The hemolytic reactions of the blood in dogs with transplantable Lymphosarcoma. Proceedings of the society for experimental biology and medicine, New York 1908, V, Nr. 2, pag. 43. — *Werner*, Zur Genese der Malignität der Tumoren. Zeitschr. f. Krebsforschung, 1907, V. — *Wessely*, Über Epithelversuche am Auge. XXXV. Versamml. der Ophthalmol. Gesellsch., Heidelberg 1908. — *Wlaëff*, Compt. rend. de la soc. de biol., 1891. — *Wyss, O.*, Zur Entstehung primärer Carcinome. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1908, XCIII. — Derselbe, Zur Wirkungsweise der Scharlachölinjektionen *B. Fischers* bei der Erzeugung carcinomähnlicher Epithelwucherungen. Münchner med. Wochenschr., 1907, Nr. 32. — Derselbe, Zur Entstehung des Röntgencarcinoms der Haut und Entstehung des Carcinoms im allgemeinen. Beitr. zur klin. Chir., XLIX.

---

6. VORLESUNG.

Die diabetische Stoffwechselstörung und ihre Behandlung.

Von

W. Weintraud,

Wiesbaden.

I. Einleitung.

Meine Herren! In den 8 Jahren, die verflossen sind, seitdem *Naunyn* (1) in seiner Meisterschaft in diesem Werk einen Abriß des Diabetes melitus gegeben hat, ist das Interesse an den praktischen und an den theoretischen Aufgaben, die dem denkenden Arzt die diabetische Stoffwechselstörung stellt, ungemein lebendig gewesen. Erfahrungen, die an Zuckerkranken bei exakter Kontrolle ihres Stoffwechsels in der Klinik gesammelt wurden und Beobachtungen, welche die experimentelle Bearbeitung einzelner Probleme bei ganz bestimmter Fragestellung im Laboratorium zeitigte, haben in gleicher Weise dazu beigetragen, neue Gesichtspunkte in die Lehre von der Zuckerkrankheit hineinzutragen.

Das reiche Material, das aus umfangreichen, unter solchen neuen Gesichtspunkten angestellten Versuchsreihen gewonnen worden, hat von einer jüngeren Schule von Forschern eine geistvolle Bearbeitung gefunden und so sind neue Perspektiven für eine Theorie des Diabetes eröffnet worden, die ihrerseits ein neues aussichtsreiches Feld für therapeutische Bestrebungen erschließt.

Mag also das eigentliche Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung uns auch heute noch verborgen sein, so ist doch die Hoffnung berechtigt, daß sich die Vorgänge des pathologischen Zellenlebens bei dieser Krankheit bis zu dem Punkte verfolgen und analysieren lassen werden, wo unsere Erkenntnis auch beim Studium des normalen Zellstoffwechsels Halt macht.

„Der Lebensprozeß der Organismen ist im wesentlichen ein einziges Geheimnis." Dieser Ausspruch *Hoppe-Seylers* besteht auch heute noch zu

Recht, wenn man die letzte der hier verborgenen Fragen, die Frage nach der Lebenskraft, in den Vordergrund stellt. Auf ihre Beantwortung, die wahrscheinlich je nach der Weltanschauung des einzelnen Forschers verschieden ausfallen wird, kommt es hier aber nicht an. Vielmehr handelt es sich darum, diejenigen Vorgänge im Zellenleben, die sich mit den exakten Methoden der Analyse verfolgen lassen, nach ihrer Art und nach ihrem Umfange zu studieren.

In dieser Richtung weist gerade das letzte Dezennium große Fortschritte auf. Ich erinnere nur an die Aufschlüsse, die uns das Studium der autolytischen Vorgänge über die fermentativen Leistungen der Organe gegeben hat. Eine vollendete Technik hat das Arbeiten an durchbluteten überlebenden Organen ermöglicht und hat deren spezifische Fähigkeiten an bestimmten Aufgaben studieren lassen. In ungeahnter Weise sind sodann durch meisterhafte Arbeiten auf dem Gebiete der experimentellen Physiologie und Pharmakologie Aufschlüsse gegeben worden, durch welche die Abhängigkeit mancher Organleistungen voneinander und speziell der Drüsen mit innerer Sekretion vom Nervensystem unserem Verständnis näher gerückt werden. Es ist damit eine Erkenntnis erschlossen worden, die, wie wir sehen werden, dem Studium des Diabetes in erster Linie zu gute kommt.

Auf der anderen Seite hat die Analyse des krankhaften Stoffwechsels bei schweren Formen des menschlichen und des experimentellen Diabetes Vorgänge enthüllt, die sich nicht ohne weiteres in den Gedankengang einfügen lassen, den uns die herrschende Lehre von der Physiologie des Stoffwechsels vorzeichnet.

Solche Schwierigkeiten sind schon seit geraumer Zeit hervorgetreten. Sie erklären sich, wie ich schon vor 6 Jahren in einem Vortrag* ausgeführt habe, der ebenfalls Aufnahme in diesem Werk gefunden hat, historisch aus dem Weg, den die Stoffwechselpathologie bei ihrer Entwicklung gegangen ist. Jetzt ist es aber an vielen Stellen geboten, aus dem Kreise von Vorstellungen herauszukommen, die in den Lehrjahren der Stoffwechselpathologie von nicht zu unterschätzender Bedeutung gewesen sein mögen, jetzt aber keine hemmende Schranke mehr für ihre weitere Entwicklung sein dürfen.

Es sind aber, soweit ich sehe, in der klinischen Literatur nur wenige Ansätze dafür enthalten, daß man sich entschließen will, die traditionellen Anschauungen zu verlassen.

Die Pathologie des Diabetes als derjenigen Krankheit, bei der die quantitative Analyse am ausgiebigsten stattgefunden hat, verlangt heute aber dringend eine Revision dieser Anschauungen, wenn die Stoffwechselvorgänge im Diabetes unserem Verständnis zugänglich werden sollen.

Mit der seit *Liebig* geltenden Lehre, wonach die Kalorienträger der eingeführten Nahrung: Stärke, Fett und andere stickstofffreie Verbindungen im täglichen Stoffwechsel des Körpers einfach verbrennen, ohne Bestandteile des Organismus geworden zu sein, kommen wir heute nicht mehr aus. Wir können nicht mehr zugeben, daß auch für einen großen Teil des Nahrungseiweißes, soweit es — nach *Voit* — das zir-

* *Weintraud*, Die Analyse quantitativer Stoffwechselstörungen in der Klinik. Deutsche Klinik, Bd. III, 1903.

kulierende Eiweiß vermehrt, die gleiche Lehre gilt, daß es zersetzt wird, ohne an dem Aufbau des Körpers Anteil genommen zu haben. Wir haben allen Grund, zu bezweifeln, daß die vitale Arbeitsleistung der Zelle eine konstante ist, die wir bei allen Stoffwechselbilanzen in gleicher Größe einsetzen müßten und die wir deshalb bei den Berechnungen vernachlässigen dürfen.

Sie richtet sich nach den energetischen Bedürfnissen des Organismus und es bestehen wundersame Regulationsmechanismen, um ihre Leistung dem Bedarf anzupassen. Auf den Verbrauch von Spannkräften beschränkt sich die Zellenleistung dabei aber nicht. Indem Fermente gebildet werden, entstehen auch Kräfte, die neue Energiequellen erschließen.

Noch kennen wir die wirksamen Faktoren nicht, die im Zellstoffwechsel maßgebend sind und können nur aus der Beobachtung postvitaler Vorgänge schließen, daß die fermentartigen Zersetzungen im Vordergrunde stehen. Daran ist aber auch nicht zu zweifeln, daß bei der Assimilation der Nahrung auch synthetische Prozesse eine große Rolle spielen. Also ist das ganze Zelleben Aufbau und Abbau, in welchem die Art und der Umfang der Zersetzungen und der Synthesen nun aber nicht einfach abhängig ist von der Qualität und Quantität der dem Zellprotoplasma zugeführten Nahrungsmoleküle, sondern vielmehr anderen, uns nur zum Teile bekannten Einflüssen unterliegt.

Statt dessen beherrscht uns seit jeher in der Stoffwechselpathologie die Vorstellung, daß die Nahrungsmoleküle im wesentlichen als Calorienträger im Organismus eine Rolle spielen und daß ihre Hauptaufgabe die ist, bei ihrem Abbau Spannkräfte frei werden zu lassen, in ganz bestimmtem, dem einzelnen Nahrungsstoff eigentümlichem Umfange und von vollkommen gleicher Art, so daß eine Vertretung nach dem Gesetz der Isodynamie in weitestem Umfange möglich ist.

Daß das Protoplasma der Zellen in wesentlichem Umfange an diesem Abbau beteiligt ist und in welcher Weise, darüber wird kaum diskutiert.

Gegen diese rein dynamische Betrachtungsweise der Stoffwechselvorgänge, die bisher in der Pathologie des Stoffwechsels — viel ausschließlicher als in der Physiologie — herrschend war und deren Unzulänglichkeit ich auch in dem oben genannten Vortrag schon hervorhob, hat *Kassowitz* (3) in seiner allgemeinen Biologie mit dem ganzen Aufgebot seines reichen Wissens und seines scharfen Geistes schon seit Jahren einen Feldzug eröffnet. Er bestreitet, daß im Organismus Nahrungsstoffe unter dem Einflusse des lebenden Protoplasma zerstört und in Auswurfsstoffe verwandelt werden, ohne zuvor Bestandteile dieses Protoplasmas geworden zu sein. Und er verwirft die Annahme eines solchen von ihm als „katabolisch" bezeichneten Stoffwechsels, an dessen Stelle er seinen „Metabolismus" setzt, in dem der Stoffwechsel durch den Aufbau lebender Substanz auf Kosten lebloser Verbindungen und durch den Zerfall dieser Substanz in leblose Stoffe repräsentiert wird.

Ohne früher zum Aufbau des Zellprotoplasmas verwendet worden zu sein, kann danach kein Nahrungsstoff das Material für Stoffwechselendprodukte abgeben. Diese rühren vielmehr ausschließlich von der Zerstörung organisierter Körperteile her.

* * *

Wer die klinische Stoffwechselliteratur durchsieht, wird nicht den Eindruck bekommen, daß *Kassowitz* viele Kämpfer auf seine Seite gezogen hat in dem Kampf, den er mit so großer Begeisterung in seinem glänzend geschriebenen Werke führt.

Gerade beim Studium des Diabetes aber, wie übrigens auch sonst in der Stoffwechselpathologie, stoßen wir immerzu auf Vorgänge, die sich mit dem einfachen Abbau der Nahrungsmoleküle im Säftestrom nicht erklären lassen. Und namentlich die jüngsten Forschungsergebnisse auf dem Gebiet des experimentellen Diabetes, die wir zu besprechen haben werden, lassen sich nur dann recht verstehen, wenn man, mit *Kassowitz,* annimmt, daß in den unsichtbaren Teilen der Lebenssubstanz fort und fort destruktive und konstruktive Prozesse sich abspielen und daß alle vitalen Funktionen mit einer Steigerung dieser „metabolischen" Prozesse einhergehen.

Die Abhängigkeit der chemischen Leistungen des Körpers von hemmenden und fördernden Reizwirkungen ist kaum anders zu begreifen, als daß die vitale Tätigkeit des Protoplasmas der Zellen, in Zerstörung und Wiederaufbau bestehend, von diesem Reiz getroffen wird.

Deshalb soll hier nicht behauptet — aber weil nicht hierher gehörend auch gar nicht untersucht werden —, daß der ganze Stoffwechsel sich auf metabolische Vorgänge beschränkt. Vor allem aber soll die Frage nicht als gleichgültig bezeichnet werden, in welchen Bausteinen der Zelle das Material zugeführt werden muß, damit sie zu bestimmten chemischen Leistungen, zur Bildung bestimmter Auswurfstoffe befähigt wird. Denn auf diesem Gebiet ist bereits mit großem Erfolg gearbeitet worden und die Tatsachen, die hier festgestellt worden sind, haben wertvolle Aufschlüsse über die spezifischen Organfunktionen gebracht. Ohne Zweifel ist der hier beschrittene Weg — das Studium der chemischen Leistungen der Zelle am überlebenden durchbluteten Organ — ungemein aussichtsvoll. Da wäre es ein Rückschritt, die Nahrungsmoleküle auf ihrem Weg durch die Zelle nicht weiter zu verfolgen und bei ihrer Assimilation ein so vollständiges Aufgehen in dem Zellprotoplasma anzunehmen, dass nicht wenigstens gewisse Atomkomplexe als Bausteine für die Stoffwechselprodukte der Zellen noch verwendet würden. Wir werden wiederholt in den nachfolgenden Ausführungen auf die Wahrscheinlichkeit solchen Geschehens aufmerksam werden.

Wie die chemischen Vorgänge im Diabetes, verlangen auch die energetischen unter den neuen Gesichtspunkten betrachtet zu werden, die die Physiologie geschaffen hat. Hier sind es die Arbeiten *Rubners,* der in bewundernswerter Weise seine Lehre von dem Kraftwechsel des Organismus immer weiter ausgebaut hat, an denen die Stoffwechselpathologie nicht vorübergehen kann, wenn sie die komplizierten Vorgänge des Energieverbrauches bei Kranken in der gleichen Weise ermitteln und entwirren will, wie *Rubner* es für den gesunden Organismus getan hat. Statt dessen ist — abgesehen von der Lehre von der Isodynamie der Nährstoffe — nur wenig davon in den klinischen Stoffwechselarbeiten über den Diabetes zu finden. Die energetische Leistung der Nahrungsstoffe aber und ihr spezifisch dynamischer Einfluß auf die Höhe des Umsatzes bei der Erhaltungskost und bei überreichlicher Ernährung sind noch lange nicht genügend berücksichtigt. Bei richtiger Würdigung werden daraus aber für Jahre die Forscher Anregung und die klinischen Laboratorien, die

für die quantitative Untersuchung des respiratorischen Stoffwechsels und der Wärmeleistungen mit den nötigen Apparaten ausgestattet sind, Arbeit empfangen können.

II. Der Energieumsatz im Diabetes melitus.

Die Frage von dem Energieumsatz, das heißt von dem Gesamtstoffwechsel (Kraftwechsel) im Diabetes ist von dem größten praktischen Interesse, weil unsere Beurteilung des Nahrungsbedarfes des Zuckerkranken von ihrer Beantwortung abhängt.

Die Möglichkeit, daß bei dem Zuckerkranken neben den qualitativen Störungen des Stoffwechsels auch solche quantitativer Art sich noch finden, ist früher schon oft diskutiert worden. Die Antwort auf die Frage, ob und in welcher Weise die Größe des diabetischen Stoffwechsels von der des Gesunden abweicht, ist aber zu verschiedener Zeit sehr verschieden ausgefallen.

Lange Zeit war dafür offenbar die Beobachtung maßgebend gewesen, daß Diabetiker oft unglaubliche Nahrungsmengen bewältigen können, ohne an Gewicht zuzunehmen. Daraus hatte man, scheinbar mit gutem Recht, auf einen gesteigerten Stoffumsatz bei ihnen geschlossen.

Dann haben späterhin exakte Stoffwechselkontrollen bei rationell ernährten zuckerfreien Diabetikern aber ergeben, daß es gelingt, sie mit Nahrungsmengen im Stoffwechselgleichgewicht zu halten, deren calorischer Wert denjenigen der Erhaltungskost des Gesunden noch nicht einmal erreicht, so daß Stimmen laut werden, als ob das Nahrungsbedürfnis im Diabetes gar erniedrigt sei.

Um eine richtige Antwort zu erhalten, wird man die Frage in Zukunft präziser fassen und so stellen müssen: Wie verhält sich der Stoffumsatz des Diabetikers bei Hunger und Körperruhe, wie bei Erhaltungskost und gewöhnlicher Arbeitsleistung und wie schließlich bei überreichlicher Nahrungszufuhr? Bestehen Unterschiede zwischen dem Diabetiker, der zuckerfrei ist, und dem, der reichlich Zucker ausscheidet?

Als *v. Pettenkofer* und *Voit* (4) im Jahre 1881 zuerst mit exakten Methoden den Gesamtenergieumsatz eines schwer kranken Diabetikers feststellten, glaubten sie — wie sich später herausstellte, allerdings auf Grund einer unrichtigen Berechnung — eine enorme Herabsetzung der Oxydation ermittelt zu haben.

Ähnliche niedrige Zahlen für den Sauerstoffverbrauch und für Kohlensäureproduktion fand auch *Livierato* (5) bei der Bestimmung des respiratorischen Stoffwechsels im Diabetes. So entstand die Lehre von einem Darniederliegen der Oxydation bei der Zuckerkrankheit.

Die Tatsache, daß der diabetische Organismus ein so leicht verbrennbares Material wie den Zucker im Harn unverbrannt wieder entläßt, fügte sich ihr gut ein.

Bei der Revision der Resultate seines respiratorischen Stoffwechselversuches wurden dann aber von *Voit* (6) Zahlen berechnet, die ergaben, daß der Kranke doch 34 Calorien pro Kilogramm Körpersubstanz verbraucht hatte. Das entspricht einer Wärmeproduktion, wie sie auch beim Gesunden häufig vorkommt.

Ebstein (7) fand für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäurebildung pro Stunde und Kilo Werte, die damit vollkommen übereinstimmten, und ebenso haben zahlreiche spätere Gaswechselanalysen bei Diabetikern, meist nach der *Geppert*schen Methode bei kürzerer Versuchsdauer angestellt, als Nüchternwert (Hungerumsatz) für Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureproduktion Werte ergeben, die von denen eines Gesunden nicht wesentlich abweichen (8).

Jedenfalls liegen sie im allgemeinen (fettleibige Diabetiker machen natürlich eine Ausnahme) nicht unter der Norm.

Daraus hat man mit einem gewissen Recht geschlossen, daß auch bei Nahrungszufuhr der Energieumsatz beim Diabetiker von dem eines Gesunden nicht verschieden sei und daß sein Nahrungsbedarf sich dementsprechend in Wirklichkeit nicht über das gewöhnliche hinaus erhebe.

Wie schon erwähnt, muß man bei der Frage nach dem Energieumsatz den Nüchternwert (Hungerumsatz) von dem bei Erhaltungskost und bei reichlicher Ernährung (abundanter Kost) unterscheiden.

Wir wissen durch *Rubners* (9) Untersuchungen, daß ein Organismus, bei Zuhilfenahme der chemischen Regulation, durch Nahrungszufuhr keinen gegenüber dem Hungerumsatz gesteigerten Kraftwechsel bekommt, wenn ihm in der Kost gerade nur der Calorienwert zugeführt wird, der von ihm im Hunger zersetzt worden ist. Dabei ist es gleichgültig, in welchen Nahrungsstoffen ihm die Kost zugeführt wird; denn dieselben vertreten sich dabei nach den Gesetzen der Isodynamie.

Bei Ausschaltung der chemischen Regulation — für den Menschen in Kleidung kommt fast nur die physikalische Regulation in Betracht — muß der Wärmewert der zugeführten Nahrung aber größer sein als der Hungerumsatz, wenn Stoffwechselgleichgewicht erzielt werden soll. Das „Fütterungsminimum“, wie *Rubner* es nennt, liegt hier höher als der Hungerumsatz und es liegt verschieden hoch, je nach der Art der Nahrung. Für 100 Calorien des Hungerumsatzes beträgt es 106 Calorien, wenn Rohrzucker, 114 Calorien, wenn Fett, 140 Calorien, wenn Eiweiß die Nahrung bildet.

Daraus ist schon theoretisch abzuleiten, daß beim schweren Diabetiker die Erhaltungskost etwas höher liegen wird als beim Gesunden, weil die Kohlehydrate, die das Fütterungsminimum am wenigsten gegenüber dem Hungerumsatz erhöhen, in seiner Ernährung zurücktreten oder ganz ausscheiden.

Am günstigsten und ökonomischsten müßte seine Erhaltungskost noch ausfallen, wenn sie hauptsächlich aus Fett und nur zum kleinen Teil aus Eiweiß besteht.

Tatsächlich hat sich nun auch in der Praxis gezeigt, daß es mit einer in dieser Weise zusammengesetzten Kost oft gelingt, den Zuckerkranken mit Nahrungsmengen in Stoffwechselgleichgewicht zu bringen, deren calorischer Wert nichts Ungewöhnliches zeigt.

Das ist eine der wichtigsten von den Erfahrungen, die bei den klinischen Stoffwechselbilanzen von Zuckerkranken über die Behandlung der Krankheit gesammelt wurden.

Auch für den Gesunden liegt ja, wenn er sich ausschließlich von Eiweiß und Fett ernährt, der Calorienbedarf etwas höher als bei gemischter Kost.

Ein 54·5 *kg* schwerer gesunder Mann, dessen Stoffwechsel *Fr. Voit* (10) untersuchte, vermochte sich mit 110 *g* Eiweiß und 304 *g* Fett, also fast 60 Calorien pro Kilogramm, nicht im Stickstoffgleichgewicht zu halten. Es fehlen eben die Kohlehydratcalorien mit ihrer stärkeren eiweißsparenden Kraft (11) und es bedingt, wie oben schon aus *Rubners* Untersuchungen abgeleitet wurde, die Eiweißfettkost schon an und für sich einen höheren Umsatz.

Der Eiweißverlust war bei gleicher Kost aber ungefähr der gleiche und nur unbedeutend größer bei einem Diabetiker von gleichem Gewicht, den *Voit* gleichzeitig untersuchte. Bei einer Kost, bei der er nur ganz unbedeutende Zuckermengen ausschied, bedingte seine Krankheit keinen gesteigerten Eiweißverbrauch gegenüber dem Gesunden.

Deshalb muß es aber dahingestellt bleiben, ob es richtig ist, wenn auf solche und analoge Beobachtungen hin in sonst maßgebenden Abhandlungen über den Diabetes heute die Darstellung dahin geht, daß im Diabetes schlechthin der Energieverbrauch von dem des Gesunden nicht abweicht.

Diese Annahme hatte 1881 schon *Voit* (12) gemacht, als er den Gedanken aussprach, daß „möglicherweise alle Veränderungen der Stoffzersetzungen bei Diabetes, nicht nur die des Eiweißes, sondern auch die des Fettes, sich aus der Ausscheidung des Zuckers im Harn erklären lassen".

v. Noorden (13) sagt, „der Diabetiker muß, um nicht abzumagern, entweder eine gemischte Nahrung nehmen, die die Erhaltungskost eines Gesunden übertrifft (und zwar um den Wert der durch Zucker- und Acetonkörperausscheidung abfließenden Energie), oder er muß die seinem Energiebedarf entsprechende Nahrung so zusammensetzen, daß Zuckerverluste erheblichen Grades vermieden werden".

Davon trifft nur das letztere wirklich zu.

Für den zuckerfreien Diabetiker und denjenigen, der nur noch geringe Zuckermengen ausscheidet, ist tatsächlich der Nachweis geführt, daß seine Erhaltungskost die des Gesunden nicht übersteigt, ja, daß sie unter gewissen Umständen (bei fortgesetzter Unterernährung) sogar auf die niedrigsten Werte, die für den Gesunden gefunden sind, heruntergehen kann.

Über den Energieumsatz solcher Zuckerkranken aber, die bei reichlicher gemischter Kost große Zuckermengen ausscheiden, liegen, soweit ich sehe, Stoffwechselbilanzen, die sich über längere Zeiträume erstrecken und hier zu verwerten wären, noch nicht vor.

Wenn wir aus gelegentlichen Beobachtungen an Kranken mit frei gewählter unbeschränkter Kost Rückschlüsse machen dürfen, so führen diese zu einem anderen Urteil über die Größe des Stoffumsatzes bei abundanter Kost. Ein Kranker von *Troje* (14) verzehrt an einem Tage 297 *g* Eiweiß, 200 *g* Fett und 675 *g* Kohlehydrate. Wieviel er davon resorbiert, ist nicht bestimmt. 428 *g* Zucker scheidet er aus. Unter Abzug von deren Calorienwert enthält seine Kost noch fast 4000 nutzbare Calorien; das sind 75 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht, gewiß eine stattliche Menge. Und trotzdem kann der Kranke damit nicht gedeihen.

Solche Beispiele, die sich gewiß mehren ließen, berechtigen zu der Annahme, daß auf der Höhe der Stoffwechselstörung der Umsatz im Diabetes doch nicht allein durch den Calorienausfall beeinflußt wird, den die Zuckerausscheidung im Harn mit sich bringt. Eine

Steigerung des Energieumsatzes ist in gewissem Umfange von vornherein schon deshalb zu erwarten, weil bei jeder die Erhaltungskost (das Fütterungsminimum) überschreitenden Nahrungszufuhr, wie *Rubner* gezeigt hat, die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes eine starke Steigerung des gesamten Energieumsatzes nach sich zieht (bis zu 46 % bei 128 % Überschuß).

In dem oben angeführten Beispiel, in dem es sich um eine ganz enorme Eiweißzufuhr handelt, wird dieser physiologische steigernde Einfluß des Eiweißes auf den Gesamtumsatz nicht gering gewesen sein. Und doch muß noch darüber hinaus eine krankhafte, von der diabetischen Stoffwechselstörung abhängige Steigerung des Gesamtumsatzes und der Eiweißzersetzung vorgelegen haben, wenn der Kranke bei dieser überreichlichen Calorienzufuhr körperlich zurückgegangen ist. Denn normalerweise geht nach *Rubners* Versuchen die spezifisch-dynamische, den Stoffumsatz steigernde Wirkung des überreichlich gereichten Eiweißes mit Eiweißansatz einher, der hier fehlt. So spricht also manches dafür, daß auf der Höhe der Stoffwechselstörung — bei gleichzeitigem starken Zuckerverlust — auch im menschlichen Diabetes der Stoffumsatz gelegentlich krankhaft gesteigert ist. Genaue Untersuchungen über diesen Punkt wären sehr erwünscht.

Für den experimentellen Diabetes nach Pankreas-Exstirpation beim Hunde ist der Nachweis einer Steigerung des Gesamtumsatzes inzwischen von *Falta*, *Grote* und *Staehelin* (15) erbracht worden. Daß hier tatsächlich auch im Hunger eine enorme Steigerung des Eiweißzerfalles (um 300—500 %) und eine beträchtliche Steigerung des Gesamtumsatzes (um 50—80 %) besteht, haben im Gegensatz zu früheren respiratorischen Stoffwechselversuchen (16), die mit einer weniger vollendeten Methodik ausgeführt wurden, die neueren Untersuchungen unzweifelhaft ergeben. Es handelt sich dabei nicht nur um die Steigerung, die als die spezifisch dynamische Wirkung verständlich wäre, sondern um eine weit darüber hinausgehende Steigerung des Eiweißzerfalles und der Fetteinschmelzung.

Gegenüber dieser Feststellung, daß mit dem Wesen der diabetischen Stoffwechselstörung eine quantitative Veränderung des Energieverbrauches im Sinne einer Steigerung verknüpft sein kann, gewinnt die praktische Erfahrung um so mehr an Bedeutung, die uns immer wieder zeigt, daß es in vielen Fällen durch besondere Maßnahmen gelingen kann, den Kraftwechsel des Diabetes auf ein normales Niveau und in vielen Fällen sogar noch tiefer herunterzudrücken.

Wie wir weiter unten sehen werden, läßt sich ein wesentlicher Gesichtspunkt für die diätetische Diabetestherapie (die Bedeutung der chronischen Unterernährung) aus dieser Erfahrung ableiten.

III. Die Ursachen der diabetischen Glykosurie.

a) Die Hyperglykämie.

Die unmittelbare Ursache für die diabetische Glykosurie erblickt man gewöhnlich in einem vermehrten Gehalt des Blutes an Traubenzucker. Ein solcher ist häufig genug bei Diabetikern nachgewiesen; dennoch ist die Annahme dieses Zusammenhanges keineswegs unbestritten.

Daß kein Parallelismus besteht zwischen dem Grade der Hyperglykämie und der Größe der Zuckerausscheidung im Harn, wird ihr am häufigsten entgegengehalten.

Der Gehalt des Blutes an Traubenzucker beim Gesunden schwankt nach den neueren Untersuchungen zwischen 0·65—1·05‰ (17).

Bei Diabetikern ist er nicht immer erhöht gefunden worden, wenn auch Glykosurie bestand und jedenfalls nicht immer dem Zuckergehalt des Harnes entsprechend vermehrt.

Einen Blutzuckergehalt von nur 0·14% fanden *Kolisch* und *Buber* (18) einmal bei 5% Zucker im Harn. *v. Noorden* beobachtete bei einem leichten Fall von Diabetes, während ein Harn mit 1·4% Zucker ausgeschieden wurde, den normalen Blutzuckergehalt von 0·85‰.

Aus solchen Befunden erwachsen die Schwierigkeiten für die Erklärung. Die Annahme, daß die „Zuckerdichtigkeit" der Niere wechselnd sei *(v. Noorden)*, schafft einen Ausweg. Sie wird durch eine Serie von Blutzuckerbestimmungen gestützt, die bei zuckerfreien Diabetikern um so höhere Blutzuckerwerte ergaben, je länger ihr Diabetes schon bestand. Die Tabelle, die *v. Noorden* aus den Blutzuckerbestimmungen von *E. Liefmann* und *Stern* zusammenstellt, zeigt folgende Zahlen:

Dauer des Diabetes mehr als	10	Jahre	Blutzucker	1·89‰
„ „ „	4—5	„	„	1·75‰
„ „ „	1—3	„	„	1·43‰
„ „ „ weniger als	1	„	„	1·09‰

Die Nierenepithelien passen sich im Laufe der Krankheit, so meint *v. Noorden*, den veränderten Verhältnissen an und gelangen — eine Art Schutzvorrichtung — zu einer größeren „Zuckerdichtigkeit".

Man wird weiteres Beweismaterial für diese Ansicht herbeizuschaffen haben, die recht plausibel ist. Bei Vögeln scheint eine höhere Zuckerdichtigkeit der Niere von vornherein zu bestehen. Normalerweise haben sie einen Blutzuckergehalt von durchschnittlich 0·14%. Meist scheiden sie aber noch keinen Zucker mit dem Harn aus, wenn auch der Blutzuckergehalt, wie es nach Pankreasexstirpation bei Gänsen und Enten der Fall ist, auf 0·7% ansteigt (20).

Von besonderem Wert sind die Blutzuckerbestimmungen, die an einem und demselben Diabetiker im glykosurischen und aglykosurischen Zustande ausgeführt sind. *Liefmann* und *Stern* fanden bei einem fettleibigen Diabetiker der leichteren Form bei 2% Harnzucker 0·25% Blutzuckergehalt, während der Kranke bei Zuckerfreiheit seines Harns einen normalen Blutzuckergehalt von 0·095% darbot.

Ein anderer, mittelschwerer Diabetiker hatte auch bei vollkommener Zuckerfreiheit längere Zeit hindurch einen Zuckerwert im Blut von 0·11%. Beim ersten Wiederauftreten der Glykosurie steigt sein Blutzuckergehalt auf 0·163%. Ein weiterer Fall ist bei 0·183% Zucker im Blut noch zuckerfrei, bei lang andauernder Kohlehydratentziehung sinkt sein Blutzucker auf 0·107% und steigt bei der ersten wieder auftretenden Glykosurie auf 0·286%.

Hyperglykämie ist also die Vorbedingung der diabetischen Glykosurie, diese aber nicht die notwendige Folge eines vermehrten Blutzuckergehaltes. Auch ohne Zuckerausscheidung im Harn können Störungen

im Kohlehydratstoffwechsel bestehen, deren Kennzeichnung *Liefmann* und *Stern* durch Einführung des Begriffes „innere Toleranz“ erleichtern wollen. Es handelt sich dabei „um die Summe der Vorgänge, welche teils durch die Regulierung der Einfuhr des Zuckers aus den Reservoirs in das Blut, teils durch den Verbrauch in den Geweben die normale Höhe des Blutzuckers gewährleisten.“ Sie lassen normalerweise nur geringe Schwankungen des Blutzuckergehaltes zu, weil die Einstellung eine ungemein feine ist, mit der der Zuckerverbrauch für die Muskelarbeit und für die Wärmebildung die Zuckerausfuhr aus der Leber (Glykogenausschwemmung) reguliert. Diese Regulierung, die „innere Toleranz“, kann schwere Störungen aufweisen, wenn die „äußere Toleranz“, die Dichtigkeit des Nierenfilters, für Zucker, noch nicht überschritten zu sein braucht. Die Möglichkeit, durch länger dauernde Kohlehydratentziehung auch die innere Toleranz zu steigern, stellt uns vor neue therapeutische Aufgaben, die über die Beseitigung der Glykosurie hinausgehen.

Für die Fälle von Glykosurie bei normalem und vermindertem Blutzuckergehalt bedarf es aber doch noch einer besonderen Erklärung.

Dazu hat man die Beobachtungen herangezogen, die auf einen renalen Faktor beim Zustandekommen von Glykosurien hinweisen (Phlorizinvergiftung, Auftreten alimentärer Glykosurie bei Kaninchen unter dem Einfluß von Coffein, Cantharidin, Chromsäure (21). Doch hat bei den experimentellen Glykosurien nach Diuretin *Rose* (22) vermehrten Blutzuckergehalt nachgewiesen. Es ist also nicht ausgemacht, daß die Giftwirkung der genannten Substanzen sich auf die Nieren beschränkt und sogar wahrscheinlich, daß ein hepatogener Faktor (gesteigerte Glykogenausschwemmung) auch bei diesen Glykosurien eine Rolle spielt. Von der Phloretinwirkung ist es sogar schon direkt nachgewiesen [*Bang* (23)], daß der Glykogenumsatz in der Leber dabei gesteigert ist, und man kann also selbst den Phlorizindiabetes, bisher der Typus einer renalen Glykosurie, nicht mehr ausschließlich auf eine Nierenwirkung zurückführen.

Die klinischen Fälle dieser Art hat man als renalen Diabetes bezeichnet [*Klemperer, Lépine* (24)]. Sie sind jedenfalls nicht häufig und das Zustandekommen der Glykosurie, deren Umfang hier von dem Kohlehydratgehalt der Kost wenig beeinflußt wird, ist bei ihnen noch nicht genügend geklärt.

Ich beobachtete eine Zeitlang einen jungen Mann, der — ohne andere Zeichen der Zuckerkrankheit — bei gemischter Kost bis 1% Zucker ausschied, auch bei kohlehydratfreier Kost unter Eintritt von Ketonurie nicht vollkommen zuckerfrei wurde und — was das Bemerkenswerteste war — auch bei reichlicher Zufuhr von Kohlehydrat, ja selbst nach 100 *g* Traubenzucker keine vermehrte Zuckerausscheidung darbot.

Um die Existenz eines renalen Diabetes als selbständiger Krankheit anzunehmen, müßte aber ein viel umfangreicheres Beobachtungsmaterial mit Blut- und Harnzuckeranalysen vorliegen *(v. Noorden)*. Bis dahin wird das Fehlen eines bestimmten Schwellenwertes für die „äußere Toleranz“, d. h. für die zur Zuckerausscheidung führende Hyperglykämie und der Mangel einer genauen Abhängigkeit der Harnzuckermengen von der Höhe des Blutzuckergehaltes immer eine verlockende Aufforderung enthalten, nach anderen Erklärungsversuchen für die diabetische Glykosurie zu suchen.

Mit zahlreichen Versuchen und großer Beredsamkeit hat *Pavy* (25) seine Ansicht vertreten, daß der im Blut normalerweise enthaltene Zucker kein gewöhnlicher Traubenzucker sei (ebensowenig wie der normale Harnzucker). Seine Versuche sollen beweisen, daß in den Organismus eingeführte Dextrose daselbst in einen Zucker mit geringerem Reduktionsvermögen übergeht und dann in einer eiweißartigen Bindung im Körper kreist. Die Assimilation von Kohlehydrat, wie er sie deutet, ist eine Bindung desselben mit Eiweiß und verhindert das Abfließen des Zuckers durch die Nieren. Im Diabetes ist sie gestört. Der Nahrungszucker, nicht mehr gehindert, frei in die Blutbahn zu gelangen, geht in den Harn über. Im Phlorizindiabetes haben die Nierenzellen die Fähigkeit bekommen, auf einen Bestandteil des Blutes, der Zucker — glykosidartig — eingeschlossen enthält, abbauend zu wirken.

Die Idee eines solchen Zuckertransportes im Blut, in einer Form, in der er sich dem Nachweis und der Analyse entzieht, ist gewiß verführerisch und ist besonders bei der Phlorizinglykosurie von jeher erwogen worden. Da der Blutzuckergehalt dabei nie erhöht, öfters sogar vermindert gefunden wird, so ist die beträchtliche Zuckerausscheidung durch die Nieren ja kaum anders zu erklären, als daß aus einem vorher nicht zuckerartigen Material erst in der Niere Zucker entsteht. Und die Annahme, daß das Blut dieses Material der Niere zuträgt, ist bei der Größe der Zuckerausscheidung beim Phlorizindiabetes gar nicht zu umgehen.

Aber je mehr man sich in neuerer Zeit mit der Bestimmung des Zuckers im Blut abgegeben hat, haben zuverlässige und maßgebende Autoren auf Grund ihrer Resultate bestritten, daß der Zucker, den wir im Blut bestimmen, anders denn als freier, echt gelöster Zucker darin enthalten ist. Von einer kolloiden Bindung desselben wollen sie nichts wissen [*Ascher, Schenk, Michaelis* und *Rona* (26)].

So haben sich auch für die Hypothese von *Kolisch* (27) keine neuen Beweise erbringen lassen, nach der der Zucker des normalen Blutes als Jecorin — an Lecithin gebunden — im Blut enthalten sein soll und nur im Diabetes als freie Glykose.

Das zahlenmäßige Beweismaterial, das *Kolisch* für seine Anschauung mitgeteilt hat, hat nicht überzeugt. *P. Mayer* (28), der das aus Pferdeleber dargestellte Jecorin und die synthetische Lecithinglykose genauer studiert hat, hält es schon deshalb für ausgeschlossen, daß der Zucker im Blut im gebundenen Zustande als Jecorin kreisen kann, weil das Blut kein Ferment besitzt, das den Zucker aus dem Jecorin abspalten könnte.

Es darf aber nicht übergangen werden, daß noch in neuester Zeit ein so kundiger Forscher wie *O. Loewi* (29) bei seinen Studien über die Nierenfunktion doch zu der Ansicht gekommen ist, daß der normale Blutzucker in gebundenem Zustande im Blut enthalten und nur dadurch vor der Ausscheidung durch die Nieren geschützt ist. Die Nieren verhalten sich nach ihm bei der Glykosuria ex Hyperglykaemia ganz passiv. Die Änderung betrifft ausschließlich die Qualität des an sie herantretenden Blutzuckers, der nämlich in diesen Fällen, anders als in der Norm, zum Teil gelöst ist.

Der Widerspruch zwischen den Ergebnissen der exakten Analyse und der Deduktion aus Beobachtungen im biologischen Experiment ist offensichtlich. Darauf sei hier mit Nachdruck hingewiesen. Die Klinik ist an seiner Lösung stark interessiert.

So lange die Frage nicht entschieden ist, müssen wir uns an die positiven Befunde halten, die da zeigen, daß bei zuckerausscheidenden Diabetikern der freie und echt gelöste Traubenzucker im Blut gewöhnlich vermehrt ist.

Für die weitere Bearbeitung dieses Gegenstandes werden Untersuchungen am überlebenden durchbluteten Organ am aussichtsreichsten sein. Sie haben, in der Hand von *Embden*, schon wertvolles Material für die Frage geliefert, die man dann aber zweckmäßig nicht mehr, wie bisher, formuliert und allein auf die „Form" des Zuckers im Blut richtet, sondern weitergehend auf die Zuckerbildung aus nicht kohlehydratartigem Material ausdehnt.

Embden (30) hat gezeigt, daß bei der Durchblutung der völlig glykogen- und annähernd zuckerfreien Leber mit normalem Blut unter Umständen eine sehr erhebliche Vermehrung des Blutzuckers eintritt. Diese Vermehrung ist nach ungefähr einstündiger Durchblutung abgeschlossen und der Zuckergehalt des Blutes bleibt jetzt annähernd konstant. Unter dem Einfluß der Zufuhr eines neuen Blutquantums setzt die schon zum Abschluß gekommene Zuckerbildung wieder kräftig ein. Diese Beobachtung legt die Annahme sehr nahe, daß der bei der Durchblutung der glykogenfreien Leber auftretende Zucker einer im Blut vorhandenen Vorstufe entstammt, und die in den Versuchen erreichten Zuckerwerte lassen zunächst vermuten, daß ausschließlich das Blut und nicht die Leber das Material zur Zuckerbildung liefert. Demnach müßte ein kohlehydratartiger Komplex, ohne daß er mit den gewöhnlichen Methoden des Zuckernachweises festzustellen wäre, in ihm enthalten sein.

Die weiteren Versuche *Embdens*, bei denen er mit dem Blute, das bei der Durchströmung einer Leber das Maximum des Zuckergehaltes erreicht hatte, eine zweite Leber durchströmte und — von einem Versuch abgesehen — eine deutliche weitere Zunahme des Zuckers beobachtete, sprechen jedoch dafür, daß, in gegenseitiger Wechselwirkung aufeinander, Blut- und Zellprotoplasma aus einem Materiale, das nicht kohlehydratartig war, Zucker zu bilden imstande sind, und streng genommen sind deshalb die mitgeteilten Versuche nicht für das Vorhandensein einer Vorstufe des Zuckers im Blut zu verwerten, sondern eher zu einer Unterstützung jener Lehre, deren Nachweis *Seegen* sich zu seiner Lebensaufgabe gemacht hatte: daß die Leberzelle nicht nur aus Glykogen, sondern auch aus Eiweiß und Fett direkt Zucker entstehen lassen könne.

b) Der mangelhafte Zuckerverbrauch.

Die Kohlehydrate, die mit der Nahrung in den Organismus eintreten, können zwei Wege einschlagen: entweder werden sie als Glykogen in den Organen, und namentlich in der Leber und in den Muskeln abgelagert oder sie werden in den Stätten des Zuckerabbaues verbrannt.

Die einfachste Erklärung für die diabetische Hyperglykämie wäre die Annahme, daß die Glykogenbildung bei dem Diabetiker gelitten habe.

Sie trifft bis zu einem gewissen Grade jedenfalls zu. Nicht in dem Sinne freilich, als ob auf der Höhe des Diabetes überhaupt kein Glykogen mehr gebildet werden könne. Es kann nur nicht mehr als solches in der gleichen Menge dort zurückgehalten werden, wo sonst Glykogen sich aufstapelt,

und tatsächlich kommt es bei Kohlehydratzufuhr dadurch zu einer Überschwemmung der Circulation mit Zucker.

Leber und Muskeln sind im schweren Diabetes glykogenarm, und dies trotz eines Zuckergehaltes des Blutes, wie er bei normalem Stoffwechsel zu reichlicher Glykogenansammlung führt.

Aber manches spricht dagegen, daß die Glykogenbildung aus dem Kohlehydrat der Nahrung beim Diabetiker vollständig aufgehoben ist, und daß Zucker allein aus diesem Grunde durch die Nieren abfließt.

Auch beim schweren Diabetes bekommen die Kranken keine entsprechend vermehrte Zuckerausscheidung, wenn man ihnen eine reichliche Kohlehydratzulage zu ihrer Kost verabreicht. Ein Teil wird im Organismus verwendet. Kontrolliert man aber in dieser Zeit den Umfang des respiratorischen Stoffwechsels, den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion, so vermißt man das Ansteigen des respiratorischen Quotienten, mit dem beim Gesunden der Kohlehydratabbau einhergeht (31). Der fehlende Zucker ist also nicht verbrannt worden. Nach der herrschenden Ansicht müßte Glykogen aus ihm geworden sein.

Die auffallende Beobachtung, daß bei schweren Diabetikern die Darreichung von Lävulose mit einer vermehrten Ausscheidung von Dextrose beantwortet wird, läßt ebenfalls vermuten, daß das verabfolgte Monosaccharid einen Umwandlungsprozeß hat durchmachen müssen, in dem seine Polymerisierung zu Glykogen wahrscheinlich eine Station darstellt. Und tatsächlich kann man auch im schweren experimentellen Diabetes beim pankreaslosen Hunde nach der Fütterung von Lävulose eine Glykogenanhäufung in der Leber finden, wie sie sonst unter keinen Bedingungen beim diabetischen Tier zu erhalten ist.

Rosenfeld (32) kommt auf Grund seiner Versuche sogar zu der Anschauung, daß die vorausgegangene Glykogenbildung aus dem Nahrungskohlehydrat die Ursache sei, wenn beim Diabetiker Traubenzucker im Harn ausgeschieden wird.

Bei phlorizin-diabetischen Tieren bleibt die Leberverfettung, die sie im Hungerzustand regelmäßig bekommen, aus, wenn man ihnen gleichzeitig Traubenzucker per os reicht. Intravenös und rektal injizierter Zucker dagegen versagt. Daß Glykogenanhäufung in der Leber nur bei oraler Darreichung des Zuckers zustande kommt, soll dabei das Entscheidende sein; sie soll das Organ vor der Verfettung schützen. Da weiterhin beim phlorizin-diabetischen Tier die orale Darreichung von Traubenzucker allein oder wesentlich stärker als die rektale oder intravenöse die Zuckerausscheidung im Harn steigert, so wird — nach *Rosenfeld* — die Glykogenbildung die Ursache sein, weshalb per os gereichter Zucker im diabetischen Organismus nicht verwendet werden kann. „Die orale Glykose bildet Glykogen, verhindert die Leberverfettung und wird vom Diabetiker nicht oxydiert. Die intravenöse Glykose dagegen bildet nicht oder nur wenig Glykogen, verhütet die Leberverfettung nicht oder nur unsicher und wird dafür vom Diabetiker größtenteils toleriert.“ Der transglykogene (hepatische) Weg, den die erstere einschlägt, und der aglykogene (anhepatische), den der injizierte Zucker nimmt, führen danach zu verschiedenen Ergebnissen.

Dagegen läßt sich allein schon die Tatsache geltend machen, daß auf der Höhe des Pankreasdiabetes der Hund intravenös eingespritzten

Traubenzucker so gut wie quantitativ wieder mit dem Urin ausscheidet, und es fragt sich, ob für *Rosenfelds* Beobachtungen nicht auch eine Erklärung herangezogen werden kann, die sich aus den Gesetzen des Energiebedarfs des Organismus ableiten läßt.

Jedenfalls steht die hier wiedergegebene Anschauung in direktem Widerspruch zu der herrschenden Lehre, nach der die vorausgegangene Fixierung als Glykogen Bedingung für die weitere Verwendung des Kohlehydrats im Körper ist und Leber und Muskeln den ihnen zuströmenden Zucker überhaupt nur dann abbauen können, wenn er vorher zu Glykogen polymerisiert und als solcher in den Zellen verankert war *(v. Noorden)*. Nach dieser Lehre wird weiter angenommen, daß bei der pathologischen, im Diabetes gesteigerten Mobilisierung der Kohlehydrate in der Leber der Organismus die dadurch in die Zirkulation geratenen Zuckermengen nicht mehr zu bewältigen vermag und infolge ihrer Flüchtigkeit die vorherige Fixierung als Glykogen ihren Nutzen für den Zuckerabbau einbüßt.

Sollte wirklich die Glykogenstapelung und damit ein Vorgang, der das Blut von überschüssigem Zucker befreit, bei dem Diabetiker primär ausfallen, so müßte man sich fragen, ob nicht gesteigerter Verbrauch des Zuckers an den Stellen des normalen Kohlehydratabbaues den Ausfall leicht ausgleichen könnte.

Kohlehydrat verbraucht bekanntlich bei seiner Arbeitsleistung der Muskel. Gesteigerte Muskeltätigkeit müßte also die Hyperglykämie und damit die Zuckerausscheidung beim Diabetes regelmäßig vermindern. Das ist aber keineswegs der Fall.

Zucker wird auch beständig im Organismus zur Wärmeproduktion verbraucht. Die Einflüsse aber, die einen gesteigerten Energiebedarf im Sinne der Wärmeproduktion bewirken, wie Abkühlung, vermindern aber nicht, sondern steigern im Gegenteil die Hyperglykämie und die Zuckerausscheidung (pag. 222).

Es muß also bei der diabetischen Stoffwechselstörung unbedingt auch der Zuckerverbrauch in den Geweben und speziell in den Muskeln beeinträchtigt sein.

Wie diese Störung des oxydativen Abbaues des Zuckers zustande kommt, hat man vielfach diskutiert. Teilerscheinung eines allgemeinen Darniederliegens der Oxydation ist sie sicher nicht, denn der Stoffumsatz ist auf der Höhe der diabetischen Stoffwechselstörung ja gar nicht vermindert. Die Oxydation schlechthin ist nicht gestört, beim experimentellen Pankreasdiabetes sogar nachgewiesenermaßen gesteigert.

Also kann es sich nur um eine speziell das Kohlehydratmolekül treffende Störung der Verbrennung handeln.

In diesem Sinne hat *P. Mayer* (33) auf die relativ großen Mengen von Glykuronsäure im diabetischen Harn hingewiesen, als ob in ihr eine unvollkommene Oxydationsstufe des Traubenzuckers ausgeschieden werde. Es kann aber trotz der dahinzielenden Beobachtungen von *Mayer* (vermehrte Glukuronsäureausscheidung bei mit Campher behandelten Hungerkaninchen, wenn Traubenzucker gereicht wird) und von *Hildebrandt* (34) noch nicht für bewiesen gelten, daß überhaupt auch nur ein Teil des Zuckers ohne vorausgegangene Spaltung durch direkte Oxydation über die Glykuronsäure abgebaut wird. Außerdem ist ihre vermehrte Ausscheidung im Diabetes auch keineswegs ein regelmäßiger Befund. Dieselbe hängt von

ganz anderen Faktoren (der Anwesenheit aromatischer Paarlinge) als vom Kohlehydratstoffwechsel ab.

Ferner hat bei systematischen darauf gerichteten Versuchen *Baumgarten* (35) den Nachweis erbracht, daß die Glykuronsäure und eine ganze Reihe von anderen Körpern, die als Abbau- und Oxydationsprodukte des Zuckers anzusehen sind oder in ihrem Aufbau Beziehungen zur Zuckergruppe haben (wie Glykonsäure, Zuckersäure, Schleimsäure und andere) im Organismus von Zuckerkranken und von pankreaslosen Hunden ebenso vollkommen verbrannt werden, wie beim Gesunden.

Der diabetische Organismus kann also höher und niedriger stehende Abbauprodukte des Zuckers ohne weiteres und in großen Mengen oxydieren, das intakte Zuckermolekül kann er aber nicht oder nur in geringem Maße angreifen.

Das legt den Gedanken nahe, daß der Oxydation der Kohlehydrate eine fermentative Spaltung vorangehen muß und daß das Ausschlaggebende der Funktionsstörung des Diabetikers in einer Beeinträchtigung seiner Fähigkeit besteht, das Zuckermolekül soweit aufzuspalten, es soweit in seinem Bestande zu lockern, daß es der vollkommenen Verbrennung zugänglich wird.

Einen solchen fermentativen Vorgang, der auf Kosten des Zuckers und mit dessen Zerstörung ablaufen soll, nimmt *Lépine* (36) an und er glaubt, durch seine zahllosen Untersuchungen den Nachweis eines glykolytischen Fermentes im Blute geführt zu haben, das normalerweise vom Pankreas aus in die Zirkulation eintreten soll und dessen Fehlen nach der Pankreasexstirpation zugleich in einfachster Weise die Abhängigkeit des normalen Zuckerverbrauches von normaler Pankreasfunktion demonstrieren würde.

Trotz der Zahl seiner Versuche und der Beharrlichkeit, mit der er die Resultate seiner vielen Zuckerbestimmungen im Blut beim gesunden und beim diabetischen Versuchstier im Sinne seiner Lehre zu verwerten sucht, hat *Lépine* sich in Deutschland keine Anhänger zu erwerben vermocht.

Die Zuckerabnahme unter dem Einflusse des glykolytischen Fermentes ist zu gering, als daß man den ganzen Zuckerverbrauch im Körper, von dem an und für sich wahrscheinlicher ist, daß er sich in den Geweben und nicht im Blut abspielt, darauf zurückführen könnte.

Bei dieser Sachlage war es von großer Bedeutung, daß *Stocklasa* (37) aus dem Muskelpreßsaft von Schlachttieren ein Enzym gewinnen konnte, das den Traubenzucker wie bei der alkoholischen Gärung zersetzen sollte.

Und es wurde vor allem als ein weiterer großer Fortschritt begrüßt, als *P. Cohnheim* (38) vor einigen Jahren die Entdeckung machte, daß die gemeinsame Wirkung verschiedener Organextrakte eine fermentative Zuckerspaltung zustande bringt.

Bei seiner Versuchsanordnung konnte er zeigen, daß unter hohem Druck aus Muskeln ausgepreßter Gewebesaft Zucker in sterilen Lösungen nicht oder nur in geringer Menge zerstören kann, daß aber alsbald eine viel beträchtlichere Zuckerzerstörung eintritt, wenn dem Muskelpreßsaft solcher von Pankreasdrüsen zugesetzt wird, der für sich allein ganz unwirksam ist.

Danach würden die Muskeln ein Ferment produzieren, das inaktiv ist und Zucker für sich nicht angreifen kann, das aber aktiviert wird

und den Zuckerabbau im Muskel einleitet, wenn ein vom Pankreas sezernierter Stoff durch die Blutzirkulation dem Muskel zuströmt.

Der Eintritt eines experimentellen Diabetes infolge von Pankreasexstirpation ist dann gut verständlich. Der Ausfall der aktivierenden Pankreaswirkung auf das Muskelferment muß ja in einer Hyperglykämie zum Ausdruck kommen.

Cohnheims Versuche sind aber nicht von allen Seiten anerkannt worden und es kann noch nicht für ausgemacht gelten, daß bei der diabetischen Stoffwechselstörung die Unfähigkeit des Organismus, den Zucker abzubauen, in dieser Weise gedeutet werden darf (39).

Für eine aktivierende Wirkung, die vom Pankreas ausgeht, sind aber seit jener Zeit eine ganze Reihe von Beobachtungen mitgeteilt worden.

R. Hirsch (40) hat gefunden, daß Lebersaft, der ebenfalls allein Zucker nicht zerstört, durch Zusatz von Pankreassaft dazu befähigt wird, und in gleicher Weise, wie hier die Organglykolyse, scheint nach den Versuchen von *Lépine* und *Blumenthal* auch die Umsetzung des Zuckers durch Hefepilze und Bakterien von der Pankreassubstanz gefördert zu werden.

Wie wir weiter unten sehen, ist es nicht wahrscheinlich, daß die Bedeutung der Pankreasfunktion für den Kohlehydratstoffwechsel sich auf eine solche aktivierende Wirkung auf Muskel- und Leberferment beschränkt.

Die mitgeteilten Beobachtungen deuten aber doch den Weg an, der über einen bisher ganz unzugänglichen Punkt in der Pathogenese der diabetischen Stoffwechselstörung hinwegführen kann.

c) Die gesteigerte Zuckerbildung.

Bei der Frage nach der Herkunft des Zuckers, der sich im Blut normalerweise findet und dessen Vermehrung die diabetische Glykosurie zur Folge hat, weist eine experimentell gewonnene Beobachtung sofort auf die Leber.

Der Gehalt des Blutes an Zucker sinkt und verschwindet schließlich vollständig bei der experimentellen Leberausschaltung [*Minkowski*, *Bock* und *Hofmann*, *Seegen* (41)]. Und das Zusammentreffen, daß bei der Steigerung des Blutzuckergehaltes, wie z. B. nach der Piqûre, der Glykogengehalt der Leber abnimmt, berechtigt zu der Annahme, daß das Leberglykogen Material für den Blutzucker abgibt. An weiteren Beweisen für diese Ansicht fehlt es nicht.

Infolge eines Vorganges, der uns durch den Nachweis eines diastatischen Fermentes in der Leber und im Blut verständlicher geworden, aber noch lange nicht aufgeklärt ist, vermögen die Glykogendepots das Blut beständig mit Zucker zu speisen.

So sind alle Glykogenbildner indirekt Muttersubstanzen für den Blutzucker.

Wenn der Gehalt des Blutes an Zucker im gesunden Organismus nur innerhalb enger Grenzen schwankt und fast konstant ist, so muß in demselben Maße, wie er in der Leber und in den übrigen Glykogenstapelplätzen aus Glykogen gebildet wird, Traubenzucker dauernd für die Zwecke des tierischen Haushaltes wieder verbraucht werden. Zwischen den Muskeln, den Hauptverbrauchstätten des Zuckers für Wärmebildung und Kraftleistung,

einerseits und zwischen den Stätten der Zuckerbildung andrerseits muß also ein feiner Regulationsmechanismus vorausgesetzt werden.

Dieser ist im Diabetes jedenfalls gestört.

Weit über den Energiebedarf des Organismus hinaus, der nach der herrschenden Ansicht (siehe oben, pag. 151) gar nicht gesteigert ist, wird Zucker gebildet und die Zirkulation damit derart überschwemmt, daß Zuckerausscheidung mit dem Harn erfolgt.

Auf die Beteiligung der Nahrungskohlehydrate an dieser gesteigerten Zuckerbildung braucht nicht näher eingegangen zu werden. Ob ein wirklicher Ausfall der Glykogenbildung oder, was wahrscheinlicher ist, nur eine zu flüchtige Fixierung im Glykogenstadium und ein zu rascher Übertritt des Zuckers in die Zirkulation eine Rolle spielt, ist hier gleichgültig. Wesentlich ist, daß die quantitativen Verhältnisse zwischen Nahrungskohlehydrat und Blut- respektive Gewebszucker einfach und durchsichtig sind. Jedes Mehr von Zucker in der Nahrung vermehrt den Zuckerbestand des Körpers um die gleiche Menge. Der gesunde Organismus verwendet die Nahrungskohlehydrate für seine dynamischen Leistungen (Wärmebildung und Muskelarbeit); die ihm im Überschuß zugeführte Energie speichert er in den Fettdepots auf. Nur bei plötzlicher Überschwemmung der Zirkulation mit löslichem Kohlehydrat kommt es zu einem rasch vorübergehenden Übertritt desselben in den Harn. Auf die besonderen Verhältnisse dieser „alimentären" Glykosurie soll hier nicht eingegangen werden.

Die Verhältnisse sind viel komplizierter bei der Zuckerbildung aus Eiweiß. An dieser kann die Klinik trotz des Widerspruchs, der von physiologischer Seite erhoben worden ist, heute nicht mehr zweifeln. Die Anerkennung der Bedeutung des Nahrungseiweißes für die Zuckerbildung im Diabetes ist die wichtigste praktische Errungenschaft der ganzen modernen Diabetesforschung. Und wenn heute als Konsequenz davon eine quantitative Festsetzung und oft eine weitgehende Verminderung des Eiweißes im Kostmaß der Zuckerkranken in die Vorschriften der diätetischen Diabetesbehandlung überall aufgenommen wird, so geschieht es infolge einer Erkenntnis, die wir der reichen wissenschaftlichen Arbeit auf diesem Gebiet verdanken. Deshalb werden wir wohl auch nie wieder in den Fehler überreichlicher Eiweißzufuhr zurückverfallen, vor dem übrigens erfahrene Praktiker auf Grund ihrer Beobachtungen auch schon früher gewarnt hatten *(Bouchardat, Cantani)*.

Daß in der Zuckerbildung aus Eiweiß, wie sie beim Diabetes angenommen werden muß, an sich ein pathologischer Vorgang vorliegt, ist eigentlich unwahrscheinlich. Es handelt sich wohl nur um die Steigerung eines im intermediären Stoffwechsel normalen Prozesses.

Von den dynamischen Leistungen des Körpers erfolgt die Muskelarbeit, wie wir aus der Kontrolle des respiratorischen Stoffwechsels wissen, auf Kosten eines Kohlehydratkomplexes, und da sie auch bei reiner Eiweißkost stattfinden und hier sogar einen hohen Grad erreichen kann, so läßt sich daraus schon ableiten, daß auch im gesunden Organismus, in dem Umfang, wie die Muskelarbeit es erfordert, ein stickstofffreier Bestandteil aus dem Eiweißmolekül — seiner Zusammensetzung nach kohlehydratartig — für dynamische Zwecke des Körpers dauernd zur Verfügung gestellt wird. Ob in diesem Fall seine Menge sich wirklich nur nach der

zu leistenden Muskelarbeit richtet oder ob vielleicht gar die ganzen energetischen Leistungen des Körpers (auch die Wärmebildung) in dieser Weise bestritten werden, ist noch unklar.

Danach wäre die Kohlehydratbildung aus Eiweiß in einem sehr weiten Umfang ein physiologischer Vorgang.

In der Lehre des Diabetes hat man dagegen von vornherein jede Zuckerbildung aus Eiweiß als etwas Besonderes, Pathologisches angesprochen und hat sie nur zögernd als Tatsache anerkannt, als die Beobachtungen dazu zwangen.

Freilich hat das strenge Auge *Pflügers* darüber gewacht, daß nicht jeder aus dem experimentellen oder klinischen Diabetesstudium entnommene Beweis für die Zuckerbildung aus Eiweiß ohne weiteres anerkannt wurde, und so verdanken wir es vielleicht gerade seiner negierenden Kritik, daß diese auch für die Physiologie so wichtige Frage von den Stoffwechselpathologen zu einer gesicherten Lösung gebracht worden ist.

* *
*

Die Beobachtung, daß beim menschlichen und beim experimentellen Diabetes (Pankreas- und Phlorizindiabetes) oft so große Zuckermengen ausgeschieden werden, daß diese dem Nahrungskohlehydrat und dem Kohlehydratbestand des Körpers nicht entstammen können, weist auf andere Quellen für den Zucker unmittelbar hin.

Beim kohlehydratfrei ernährten Diabetiker oder bei dem mit Fleisch gefütterten pankreaslosen diabetischen Hunde ist die Größe der Zuckerausscheidung direkt proportional der Menge des in der Nahrung enthaltenen Eiweißes, während Fettzulagen die Zuckerausscheidung überhaupt kaum beeinflussen; danach ist es kaum anders möglich, als daß das Nahrungseiweiß Material für die Zuckerbildung hergibt.

So steht diese Tatsache denn auch über allem Zweifel.

Aber die Erklärung des Vorganges wird noch viel diskutiert und vor allem über seinen Umfang.

Die klinischen und die experimentellen Beobachtungen haben hier bis in die neueste Zeit immer größere Werte ergeben, mit deren Zunahme die Schwierigkeiten für die Erklärung gewachsen sind.

Ehe wir auf die Zahlen selbst eingehen, sollen die Anhaltspunkte kurz erörtert werden, welche der derzeitige Stand der chemischen Erforschung der Eiweißkörper für eine Kohlehydratbildung aus ihnen uns an die Hand gibt.

Da ist zunächst zu erwähnen, daß manche Eiweißkörper präformierte Kohlehydratgruppen aufweisen, deren Abspaltung im diabetischen Organismus ohne weiteres zur Entstehung von Traubenzucker führen würde.

Die Mengen des aus Eiweißkörpern in dieser Weise abgespaltenen Zuckers sind aber lange nicht groß genug, um die beobachteten Harnzuckermengen zu erklären. Außerdem haben darauf gerichtete Untersuchungen gezeigt, daß gerade solche Eiweißkörper, die, wie das Casein, ganz arm an präformierten Kohlehydratgruppen sind, beim Diabetiker die stärkste Vermehrung des Harnzuckers hervorbringen können. Mit der „Glykosidnatur" der Eiweißkörper ist also für die Erklärung der Zuckerbildung aus ihnen nichts gewonnen.

Um so wertvoller ist es, daß die Arbeiten über den Aufbau und über die Zerlegung des Eiweißmoleküls aus der Schule *E. Fischers* Hinweise dafür geben, wie aus den stickstoffhaltigen Spaltungsprodukten des Eiweißes stickstofffreie kohlehydratartige Komplexe hervorgehen können. Da ist es von den Aminofettsäuren vor allem das Alanin, das ein regelmäßiges Spaltungsprodukt der Eiweißkörper und in manchen derselben bis zu 16% enthalten ist, und, wie *Emil Fischer* gezeigt hat, durch die Einwirkung von salpetriger Säure in Milchsäure übergeführt werden kann, deren verwandtschaftliche Beziehungen zum Traubenzucker schon festgestellt sind.

Der Vorgang der Desamidierung des Alanins ist auch im Tierkörper nachgewiesen. Nach seiner Verfütterung ist Milchsäure im Harn zu finden. Außerdem ist durch den Glykogenansatz beim gesunden und durch vermehrte Zuckerausscheidung beim diabetischen Tier die Entstehung von Kohlehydrat aus Alanin festgestellt (42).

In analoger Weise müssen wir auch andere Aminofettsäuren, wie das Glykogoll und Asparagin, vielleicht auch das Leucin, für Zuckerbildner im Organismus halten (43).

Vom Glykosamin, das eine Aminohexose ist, könnte man bei seiner nahen chemischen Beziehung zum Traubenzucker den Übergang in Glykose durch Desamidierung für besonders wahrscheinlich halten, doch ist die Zuckerbildung aus ihm noch nicht direkt erwiesen. Es ist ein so regelmäßiger und wegen seiner Menge so bedeutungsvoller Bestandteil unter den Produkten der hydrolytischen Spaltung der Eiweißkörper, daß es auffallen muß, daß es sich im biologischen Experiment bis jetzt noch nicht als Zuckerbildner hat erkennen lassen. Aber weder mit salzsaurem noch mit reinem Glykosamin oder seinen Estern hat sich Glykogenansatz erzielen lassen, noch haben sie beim experimentell diabetischen Tier die Zuckerausscheidung vermehrt.

Einen indirekten Beweis für die Zuckerbildung aus einer Aminosäure, aus dem Glykokoll, lieferte sodann *Mohr* (45) durch den Nachweis, daß beim pankreasdiabetischen Hund die Verfütterung von Benzoesäure die Zuckerausscheidung herabsetzt. Indem sie das aus dem Eiweißabbau stammende Glykokoll mit Beschlag belegt, absorbiert sie offenbar Material, das sonst für die Zuckerbildung aus Eiweiß verwendet wird.

Einen aussichtsreichen Weg schlug *Fr. Kraus* ein. Er ging von der Überlegung aus, daß bei der fortgesetzten Zuckerbildung aus Körpereiweiß dieses an solchen Bausteinen, die für die Zuckerbildung in Betracht kommen, verarmen müsse und konnte tatsächlich bei mit Phlorizin behandelten Mäusen eine Abnahme der Monaminosäuren und speziell des Leucins unter den Produkten der hydrolytischen Spaltung des Körpereiweißes der Versuchtiere konstatieren.

So ist bei der derzeitigen chemischen Kenntnis des Eiweißmoleküls und speziell seines Aufbaus aus Aminosäuren der Vorgang der Zuckerbildung aus Eiweiß unter rein chemischen Gesichtspunkten sehr wohl verständlich, wenn auch keineswegs alle in diesem Sinne unternommenen Versuche beweisend ausgefallen sind. Ich erinnere hier nur daran, daß gerade die Kohlehydratbildung aus Leucin, das in vielen Eiweißkörpern ein stark vertretener Bestandteil ist, sich weder durch eine entsprechende Glykogenbildung beim gesunden, noch durch Vermehrung der Zuckeraus-

scheidung beim diabetischen Tier hat erhärten lassen, während *Fr. Kraus* in den erwähnten Versuchen die Leucinverarmung mit der Zuckerbildung aus Eiweiß in Zusammenhang bringt.

* * *

Für uns Ärzte liegt es näher, den experimentellen und klinischen Beobachtungen, die für eine Kohlehydratbildung aus Eiweiß bei der diabetischen Stoffwechselstörung zu verwerten sind, die größere Beweiskraft zuzusprechen. Den Ausgangspunkt für eine ungemein anregende, auf diesen Punkt gerichtete Diskussion bildet in der neueren Diabetesliteratur die Beobachtung *Minkowskis*, daß die pankreasdiabetischen Tiere bei reiner Fleischkost eine mit der Menge des gefütterten Fleisches wechselnde Zuckermenge ausscheiden, derart, daß volle Proportionalität zwischen der Zuckermenge und der im Organismus zum Zerfall kommenden Eiweißmenge besteht. In dem Umfang, der dem Quotienten $\frac{D}{N} = 2{\cdot}8$ entspricht, bildet nach *Minkowskis* Anschauung der pankreaslose Hund auf der Höhe seiner diabetischen Stoffwechselstörung aus Eiweiß Dextrose.

Diesen Punkt aus seinen Stoffwechseluntersuchungen beim diabetischen Tier so scharf hervorgehoben zu haben, bleibt ein dauerndes Verdienst *Minkowskis*, wenn auch seiner Zahl jetzt nicht mehr der gleiche Wert zugesprochen werden kann. Die prinzipielle Fragestellung, die darin lag, gestaltete sich für die weitere Bearbeitung so überaus fruchtbar, und wir werden sehen, daß noch bis in die jetzige Zeit das hier vorgebrachte Material die Anschauung über diese Frage maßgebend beeinflußt.

Das Ergebnis der vielen Arbeiten, die sich um diesen Punkt drehen, läßt sich dahin zusammenfassen, daß

1. beim experimentellen Pankreasdiabetes der Quotient $\frac{D}{N}$ nicht immer $= 2{\cdot}8$, sondern sowohl kleiner wie auch größer gefunden wird und daß

2. beim phlorizin-diabetischen Tier wiederholt eine viel größere Zuckerbildung im Verhältnis zum Eiweißumsatz beobachtet worden ist, und daß

3. auch im menschlichen Diabetes Fälle vorkommen, wo namentlich unter dem Einfluß bestimmter Nahrung der Quotient $\frac{D}{N}$ sich weit über 3 erhebt.

Die Beobachtungen, die hierher gehören (*v. Rumpf, Rosenquist, Hesse, Mohr, Bernstein, Bolaffio* und *v. Westenrijk* [47]), machen es aber höchst zweifelhaft, ob man bei der Berechnung der Zuckerbildung aus Eiweiß aus diesem Quotienten überhaupt den richtigen Weg einschlägt. Wenn man in Rechnung zieht, daß der Stickstoff des abgebauten Eiweißes als Harnstoff ausgeschieden wird und dazu einer bestimmten Menge Kohlenstoff bedarf, so kann im Maximum, selbst wenn man allen anderen Kohlenstoff des Eiweißmoleküls zur Zuckerbildung zur Verwendung kommen läßt, aus 100 *g* Eiweiß nur 110 *g* Zucker gebildet werden. Die theoretische Berechnung läßt also einen höheren Wert des Quotienten $\frac{D}{N}$ als 6·87 nicht zu. Um den gefundenen

höheren Zahlen eine Deutung zu geben, sind diejenigen, die den Quotienten im oben genannten Sinne auslegen und verwerten, konsequenterweise weiter gegangen und haben aus diesem, für die Herkunft aus Eiweiß „unmöglichen“ Wert auf eine Zuckerbildung aus Fett geschlossen.

* * *

Vorher gilt es aber, sich zu fragen, ob diese unmöglichen Zahlen für den Wert $\frac{D}{N}$ nicht zur Umkehr mahnen sollen und, anstatt weitere Schlüsse darauf aufzubauen, vielmehr davon abhalten müssen, den Umfang der Zuckerbildung aus Eiweiß überhaupt daraus beurteilen zu wollen.

Der ganzen Betrachtungsweise liegt ja doch die Vorstellung zugrunde, daß der ausgeschiedene Zucker als ein Teil des eingeführten Nahrungseiweißes respektive auch des zersetzten Körpereiweißes aufzufassen sei, nicht derart, daß es präformiert im Eiweißmolekül vorhandener und nur abgespaltener Zucker sei, aber doch in dem Sinne, daß stickstofffreie Bausteine des Eiweißes in demselben Umfang Material für die Zuckerbildung hergeben, wie der stickstoffhaltige Rest desselben zu den normalen stickstoffhaltigen Endprodukten, vornehmlich also zu Harnstoff, abgebaut wird. Es liegt also, um mit *Kassowitz* zu reden, eine katabolische Betrachtungsweise der Vorstellung zugrunde. Es wird zu prüfen sein, ob eine solche hier ausreicht.

Es ist aber auch von einem weiteren Gesichtspunkt aus die Verwertung des Quotienten $\frac{D}{N}$ für den Umfang der Zuckerbildung aus Eiweiß beanstandet worden.

Loewi (48) hat an gleichmäßig mit Fleisch gefütterten Phlorizintieren beobachtet, daß bei Zulagen von großen Mengen von Fett die Stickstoffausscheidung herabging, ohne daß die Zuckerausscheidung merklich beeinflußt war. Er schließt daraus, daß das Nahrungseiweiß sehr frühzeitig in einen N-haltigen (harnstoffgebenden) und einen N-freien (zuckerbildenden) Teil gespalten wird, und daß die beiden Komponenten durch die Fettdarreichung in ganz verschiedener Weise beeinflußt werden können, derart, daß die eiweißsparende Wirkung des Fettes sich auf den stickstoffhaltigen Teil beschränkt. Tatsächlich sind nun auch beim schweren menschlichen Diabetes, wie bei dem experimentellen, oft positive N-Bilanzen, also Stickstoff-Retentionen in großem Umfang zu beobachten, bei denen man jetzt kaum noch an einen wirklichen Eiweißansatz, sondern vielmehr an die Aufstapelung von solchen N-haltigen Komplexen, wie sie nach der Zuckerbildung aus Eiweiß übrig bleiben, denken wird. Dann entspricht aber die Eiweißzersetzung nicht mehr der Menge des ausgeschiedenen Harnstickstoffs.

Wegen des Vorkommens solcher Stickstoffretentionen will *Falta* die Verwertung des Quotienten $\frac{D}{N}$ nur für Zeiten zulassen, wo Stickstoffgleichgewicht besteht, und wegen der zeitlichen Verschiebung zwischen der Ausscheidung der aus dem N-freien (zuckergebenden) und N-haltigen (harnstoffgebenden) Komplex hervorgehenden Endprodukte ver-

langt er, daß man nur dann, wenn er aus einer längeren Stoffwechselperiode abgeleitet ist, dem Quotienten $\frac{D}{N}$ Wert beilegt.

Damit befinden wir uns aber noch vollständig im Fahrwasser des Katabolismus.

Im Gegensatz dazu hat *Umber* (49) schon früher für die übergroßen Werte von $\frac{D}{N}$ eine Erklärung gegeben, die einer anderen Betrachtungsweise entspringt.

Er meint, daß, bei der Zuckerbildung aus Eiweiß, der an Zuckerbildnern arme Proteosenrest, der für den Eiweißaufbau noch so gut wie vollwertig sei, in einem Organismus, der wie der des Diabetikers unter den Gesetzen schwerer Unterernährung steht, wieder zum Eiweißaufbau verwandt wird. Dann ist in der Tat aus dem im Harn erscheinenden Stickstoff nicht zu ersehen, wie viel Eiweißmoleküle überhaupt in den Stoffwechsel eingetreten sind und ihre zuckerbildende Komponente verloren haben.

Verfolgt man diesen Gedanken konsequent weiter und fragt sich, aus welchen stickstofffreien Gruppen der diabetische Organismus seinen durch Zuckerbildung reduzierten stickstoffhaltigen Rest wieder zu Eiweiß regeneriert, so kommt man ohne weiteres zu einer metabolischen Auffassung des Vorganges, der bei der Zuckerbildung aus Eiweiß wirksam ist. Diese läßt das Nahrungseiweißmolekül nicht einfach in Zucker und einen stickstoffhaltigen Rest sich aufspalten, sondern nimmt an, daß es als Ganzes oder durch die Verdauungsfermente in Bruchstücke zerlegt, in das Protoplasma der lebenden Zellen aufgenommen wird und dieses nun zu den Leistungen befähigt, die dem Organismus eigentümlich sind. Deren wichtigste ist auch schon im normalen Organismus die Bildung von Zucker, der hier für die dynamischen Leistungen des Körpers verwendet, beim Diabetes aber mehr oder weniger unbenützt ausgeschieden wird.

Während aber in dieser Weise — in wechselndem und nicht in einem von vornherein vorgeschriebenen Umfang — Zucker aus dem Zellprotoplasma hervorgeht, regeneriert sich der stickstoffhaltige Rest durch Assimilation von Nahrungsmolekülen oder deren Bruchstücken wieder, und zwar nicht nur aus solchen Gruppen, die selbst kohlehydratartig sind, oder zu den Kohlehydraten in naher chemischer Beziehung stehen (siehe oben: Aminosäuren), sondern aus jedem kohlenstoffhaltigen Material, das überhaupt als Nahrung für das Zellprotoplasma gelten kann und assimilationsfähig ist, und natürlich auch vom Nahrungsfett herstammen darf. („Facultative“ Zuckerbildung aus Fett, *v. Noorden.*)

Eine solche Erklärungsweise der Zuckerbildung aus Fett und aus Eiweiß bedeutet nicht einen Rückschrittt deshalb, weil sie nur den Umfang, nicht aber den chemischen Vorgang dabei berücksichtigt. Tatsächlich wissen wir über die Details der Umsetzungen bei der angenommenen Entstehung von Zucker aus Fett überhaupt nichts, speziell wenn wir an die höheren Fettsäuren und nicht nur an das Glycerin dabei denken. Aber was wir über den Aufbau der Eiweißkörper durch die Fortschritte der modernen Chemie erfahren haben, läßt sich, wie wir gleich sehen werden, für die Erklärung der Zuckerbildung aus Eiweiß auch nicht ohne weiteres verwerten.

Davon war schon die Rede, daß der präformierte, in manchen Eiweißkörpern enthaltene Kohlehydratkomplex dafür nicht in Frage kommt. Jedoch auch mit allen im Eiweißmolekül als Bausteine nachgewiesenen Aminosäuren läßt sich die Zuckerbildung aus Eiweiß im Organismus nur ganz ungenügend erklären. Ihr Umfang nach Darreichung verschiedener Eiweißkörper geht keinesfalls parallel dem Gehalt dieser Eiweißkörper an solchen Aminosäuren, die sich im Experiment als Zuckerbildner erwiesen haben; das lehren zahlreiche systematische Untersuchungen über die Größe der Kohlehydratbildung aus den einzelnen Aminosäuren und aus den verschiedenen Eiweißkörpern im diabetischen Organismus, in denen sich die Zuckerbildung aus Leucin gering und aus dem leucinreichen Casein groß erwies. In Übereinstimmung mit *Külz,* der bei der Ernährung mit Casein große Zuckerausscheidung beim Diabetes erlebt hatte, sah auch *Lüthje* bei seinen umfangreichen Untersuchungen an einem 22jährigen Diabetiker, daß das Casein an Intensität der Zuckerbildung alle übrigen Eiweißkörper übertraf. Das Verhältnis $\frac{D}{N}$ zeigte bei der Darreichung von Casein erheblich höheren Wert als z. B. bei Hühnereiweiß.

Auch in den Untersuchungen von *Therman* (mit Darreichung von Fleisch, Käse, Hühnereiweiß, Leim und Fett) ist die Zuckerausscheidung in der Käseperiode am stärksten und bei Eierkost am geringsten; und ebenso findet *Mohr,* daß Casein und Fleisch für den Diabetiker am wenigsten zuträglich sind, während Eiereiweiß mit Rücksicht auf die Zuckerausscheidung wesentlich günstiger zu beurteilen ist (50). Das sind Unterschiede, die sich mit dem chemischen Aufbau des Eiweißes nicht erklären lassen.

Die ganz ungleiche Wirkung der verschiedenen Eiweißkörper auf die Zuckerausscheidung, die bei einmaliger Zulage großer Mengen bei Diabetikern zu beobachten war, hat *Falta* (51) deshalb dann mit der wechselnden Geschwindigkeit in Zusammenhang gebracht, mit der nach analogen Superpositionsversuchen an Gesunden die einzelnen Eiweißkörper in die Zersetzung hineingezogen werden.

Auch bei ihm steht Casein an der Spitze und es folgen mit abnehmender Wirkung hinsichtlich der Zuckerbildung Blutalbumin, koaguliertes Ov-Albumin, Blutglobulin und genuines Ov-Albumin. Die Beziehungen, die zwischen der Zersetzlichkeit eines Eiweißkörpers und seiner Wirkung auf die Glykosurie anzunehmen sind, sollen in der Weise gedacht werden, daß reichliche Einfuhr eines leicht zersetzlichen Eiweißkörpers, z. B. Casein, beim Diabetiker deshalb zu einer stärkeren Steigerung der Zuckerausscheidung führt, weil der „Caseinzucker" rascher entsteht *(Falta).*

So sehen wir, daß die ganzen eben angeführten Untersuchungen uns keinen Aufschluß darüber geben, ob bestimmte, und welche Bausteine des Eiweißmoleküls tatsächlich für die Zuckerbildung ausschlaggebend sind, und die Beobachtungen *Faltas*, daß beim schweren Diabetiker die Unterschiede zwischen den einzelnen Eiweißkörpern sich mehr und mehr verwischen, sprechen ebenfalls dafür, daß dort, wo der Zuckerverbrauch am weitgehendsten beeinträchtigt ist, das Nahrungseiweiß trotz ganz verschiedener Zusammensetzung und Zersetzlichkeit immer im gleichen Umfange Zuckerbildung bewirkt.

Tatsächlich wissen wir also, trotz der nachgewiesenen verwandtschaftlichen Beziehung zwischen den Monamino-Monocarbonsäuren und Kohlehydraten, über den chemischen Vorgang bei der Zuckerbildung aus Eiweiß beim schweren Diabetes noch nichts.

Die Erkenntnis dieses Ignoramus hat jedoch einen Fortschritt angebahnt, indem sie zu einer anderen, aussichtsreicheren Betrachtungsweise des Vorganges anregte.

Diese mußte bei dem beschränkten Einblick in die chemischen Vorgänge des Zellprotoplasma eine energetische sein.

Damit wird freilich eine ganz andere Richtung eingeschlagen, als die klinische Diabetesforschung sie bisher verfolgte, wenn sie immer neue Rekordzahlen für den Quotienten $\frac{D}{N}$ zutage förderte. Nachdem aber weder die experimentell biologische und klinische, noch die chemische Forschung uns den Vorgang der Zuckerbildung aus Eiweiß genügend aufzuklären vermocht haben, dürfen wir hoffen, daß unter Berücksichtigung des energetischen Gesichtspunktes bessere Anhaltspunkte für die Beurteilung des Problems gewonnen werden.

Da ist freilich noch Vieles zu tun.

Die Untersuchungen über den Gesamt-Kraftwechsel bei Kranken sind ja überhaupt noch spärlich und speziell an Diabetikern mit verschiedener Schwere der Krankheit und vor allem bei verschiedener Nahrungszufuhr noch ganz vereinzelt.

Die Vermutung, daß es sich um die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes auf den Kraftwechsel handelt, wenn Diabetiker der schweren Form, auf einmalige Zulagen von Eiweiß mit einer außerordentlichen Steigerung der Zuckerausscheidung reagieren, hat *Falta* schon ausgesprochen. Und wenn er in seinen letzten Arbeiten für den Umfang der Zuckerbildung aus Eiweiß schließlich die *Rubner*sche Zahl $\frac{D}{N} = 5$ akzeptiert, so ist damit das energetische Prinzip eigentlich vollkommen anerkannt und auf die Verwertung experimentell biologischer und klinischer sowie physiologisch-chemischer Resultate verzichtet.

Deshalb kann aber keine Rede davon sein, daß das eine das andere ausschließt. Der Zweck dieser Ausführungen liegt vielmehr in dem Hinweis, daß die in der klinischen Literatur bis jetzt noch kaum hervortretende energetische Betrachtungsweise der Erkenntnis des Vorganges zu Hilfe kommt, für dessen Umfang bei der bisher üblichen biologischen Erforschung schließlich so unmögliche Zahlen gefunden worden waren, daß er dadurch nur um so unerklärlicher erschien.

Wir sind durch *Rubners* Untersuchungen über die Größe des energetischen Zwecken und thermischen Vorgängen dienenden Energieumsatzes bei den verschiedenen Ernährungsmöglichkeiten und speziell bei reiner Eiweißernährung genau unterrichtet.

Sobald man sich das energetisch Wirksame als eine bestimmte Substanz, oder doch als ein Substanzgemenge nicht sehr komplizierter Art vorstellt, denkt man dabei im wesentlichen an den N-freien Rest des Eiweißes. Über dessen molekulare Zusammensetzung ist freilich nur schwer eine klare Anschauung zu gewinnen, doch weisen physiologisch-chemische und biologische Gründe auf die Annahme hin, daß diese Komponente des

Eiweißmoleküls kohlehydratartiger Natur ist, und es hat schon einige Berechtigung, Dextrose für die im Eiweiß vorhandene Energiequelle anzusprechen.

Nun hat *Rubner* gefunden, daß 1 *g* Stickstoff im Eiweiß nur 18·6 Cal. verwertbarer Energie liefert. Wenn 1 *g* Dextrose 3·743 Cal. entspricht, so können 18·6 Cal. aus 4·97 *g* Dextrose herstammen, mithin nach den energetischen Gesetzen 1 *g* Eiweißstickstoff nur ca. 5 *g* Zucker im Stoffwechsel liefern.

Wenn man also diese „Kohlehydrathypothese" *Rubners* akzeptiert, nach der das energetisch Wirksame im Eiweiß ein kohlehydratartiger Komplex ist, so wird man auch im schweren Diabetes keinen größeren Umfang der Zuckerbildung aus Eiweiß als den genannten erwarten, wie man auch für den gesunden Organismus nicht annehmen kann, daß diese Kohlehydrat-Komponente einmal größer und ein anderes Mal kleiner ist.

Der Unterschied liegt vielmehr darin, daß beim Diabetiker — und um so vollständiger je schwerer die Form seiner Krankheit ist — diese in der Kohlehydrat-Komponente des Eiweißes enthaltene, sonst verwertbare Energie infolge der Unverbrennbarkeit des Zuckers fortfällt und der energetische Wert des Eiweißes infolge davon außerordentlich absinkt.

Es würde zu weit führen, die Konsequenzen, die sich daraus für den Umfang der Zersetzungen von Körpereiweiß und Körperfett ergeben, hier weiter auszuführen. Es genügt, darauf hingewiesen zu haben, daß sich nach einer auf die energetischen Gesetze stützenden Berechnung die Zuckerbildung aus Eiweiß in einem ganz bestimmten Umfang ableitet und gleichzeitig für eine Zuckerbildung darüber hinaus — als besondere Stoffwechselerscheinung im Diabetes — sich kein Raum findet.

Deshalb kann es sich hier, wenn größere Zuckermengen auftreten, als sich auf diese Weise erklären lassen, nur darum handeln, daß der Ausfall verwertbarer Energie, die sonst aus dem Nahrungseiweiß stammt, durch gesteigerten Eiweißumsatz gedeckt wird, wobei immer zu bedenken ist, daß die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes auf den Gesamtumsatz zur Geltung kommt und nicht etwa nur Eiweißcalorien an Stelle der verloren gegangenen Kohlehydratcalorien nach isodynamen Gesetzen zum Ersatz herangezogen werden.

Diese spezifisch dynamische, den Energieumsatz steigernde Wirkung des Eiweißes ist, wie *Rubner* gezeigt hat, nun durchaus nicht an den vollkommenen Abbau desselben geknüpft. Sie hängt mit anderen Spaltungsvorgängen zusammen und es ist deshalb nicht zu erwarten, daß der Stickstoff des N-haltigen Teiles, der dabei aus dem Eiweiß sich abspaltet, im Harn erscheint.

Ohne daß ein eigentlicher Eiweißansatz zustande kommt, wie er in dem beobachteten Umfang der N-Retentionen beim ausgewachsenen Menschen und besonders beim Kranken an und für sich ganz ausgeschlossen ist, werden N-haltige Bruchstücke des Eiweißes im Körper zurückgehalten, deren Abspaltung vom Eiweißmolekül aber schon genügt hat, um dessen spezifisch dynamische Wirkung zur Entfaltung kommen zu lassen.

Es fragt sich, ob man darüber hinaus noch eine besondere Reizwirkung des Nahrungseiweißes auf das Zellprotoplasma beim Diabetes anerkennen muß, durch welche eine Abspaltung von Zucker ausgelöst wird

(*Kolisch*) (52). Der Organismus räumt, wie *Rubner* sich ausdrückt, mit dem überschüssigen Eiweiß auf, weil offenbar die einseitige Eiweißmast nach vollständigem Wachstum etwas Schädliches sein würde. Dies ist der Grund für die sonst dem Eiweiß zugesprochene „größere Zersetzlichkeit“ und ist die Ursache für die durch seine Zersetzung bewirkte Steigerung des Energieumsatzes.

Daß die Zuckerbildung in den experimentellen wie in den klinischen Versuchen nach der Verabreichung verschiedener Eiweißkörper in ganz verschiedenem Umfang statthat und auch verschieden groß zu sein scheint, je nachdem Nahrungseiweiß oder Körpereiweiß das Material für sie abgibt, kann man, mit *Kolisch* im Sinne eines besonderen, von den einzelnen Eiweißkörpern in verschiedener Stärke ausgehenden Reizes auf das Zellprotoplasma verwerten. Je mehr man die Einmischung einer nervösen Reizwirkung bei der Mobilisierung von Kohlehydraten (Zuckerbildung) annimmt, wird man sich dieser Anschauung nähern, aber auch bei rein stofflicher Betrachtung findet man eine Erklärung, wenn man daran denkt, daß, nach der Kurve der Stickstoffausscheidung zu urteilen, die verschiedenen Eiweißkörper in wechselnder Geschwindigkeit dem Spaltungsvorgang unterliegen, der die specifisch dynamische Wirkung auf den Stoffumsatz zur Folge hat, und daß bei der mehr oder weniger starken Beeinträchtigung der Verwertbarkeit der in dem stickstofffreien kohlehydratartigen Komplex enthaltenen Energiemenge der Energieverlust dort am größten sein wird, wo die Spaltung am raschesten erfolgt ist. Deshalb verschwinden Unterschiede bei der schweren Form der diabetischen Stoffwechselstörung, wo auch bei langsamem Eintritt der Zersetzung der aus dem stickstofffreien Teil des Eiweißes stammende Energieanteil kaum mehr verwertet wird, und deshalb ist auch die Zuckerbildung bei der Zersetzung von Körpereiweiß immer geringer als bei Nahrungseiweiß, weil von dem Körpereiweiß nie plötzlich größere Mengen, sondern während der ganzen Stoffwechselperiode gleichmäßig immer nur so viel als der Energiebedarf und die Lebensvorgänge in den Zellen es erfordern, zur Zersetzung kommt.

Wenn wir jetzt der übergroßen „unmöglichen“ Werte für den Quotienten $\frac{D}{N}$ noch einmal Erwähnung tun, so läßt sich für sie, sofern sie die Zahl 5 überschreiten und nicht kurzdauernden Stoffwechselversuchen, sondern längere Zeit hindurch kontrollierten Perioden entstammen, wohl keine andere Erklärung finden, als daß der stickstoffhaltige, nach Abspaltung des kohlehydratartigen, stickstofffreien Komplexes zurückbleibende Eiweißrest sich auch aus den Bausteinen des Fettes wieder zu lebensfähigem Protoplasma regeneriert, das nun wieder von neuem der gleichsinnigen Spaltung in einen stickstofffreien und einen kohlehydratartigen Komplex fähig ist.

IV. Die diabetische Acidose.

Die Folge der Stoffwechselstörung, die den Diabetes auszeichnet und die sich als eine Beeinträchtigung des Kohlehydratabbaues charakterisieren läßt, erschöpft sich nicht mit der Glykosurie. Neben dem Zucker ist auch das Auftreten der sogenannten „Acidosekörper“ auf die gleiche Ursache zurückzuführen.

Sie leiten sich von der β-Oxybuttersäure ab, durch deren Oxydation Acetessigsäure entsteht, die durch Abspaltung von Kohlensäure Aceton liefert. Weil dieses am Ende der Reihe steht und nicht den Ausgangspunkt darstellt, ist die Zusammenfassung als „Acetonkörper" weniger zweckmäßig; die Bezeichnung Acidosekörper ist andrerseits nicht vollkommen erschöpfend, weil es sich doch nur um Substanzen handelt, die mit der diabetischen Acidose in Zusammenhang stehen. Im Folgenden werden die beiden Ausdrücke in gleichem Sinn verwendet werden.

Von der eminenten praktischen Bedeutung, die das Auftreten der genannten Substanzen im Harn von Diabetikern wegen der drohenden Gefahr der Säurevergiftung beansprucht (Coma diabeticum), braucht hier nicht die Rede zu sein. Weil ihre Ausscheidung aber so innig mit der Störung des Kohlehydratstoffwechsels verknüpft und auf dieselbe ursächlich zurückzuführen ist, verdient sie eine eingehende Besprechung.

Die Tatsachen, die wir jetzt von dem Auftreten der Acidosekörper kennen, lassen die Annahme zu, daß die β-Oxybuttersäure, die wir als die Muttersubstanz ansprechen, auch im normalen intermediären Stoffwechsel vorkommt. Gesunden Tieren oder Menschen per os verabreicht, wird sie in beträchtlicher Menge im Organismus verbrannt. Dasselbe gilt von der Acetessigsäure und von dem Aceton, wenn auch von letzterem nicht in dem gleichen Umfang. Außerdem hat erst neuerdings *Embden* (53) gefunden, daß lebensfrischer Organbrei Acetessigsäure in ganz bedeutendem Umfang zum Verschwinden bringen kann. Die Fähigkeit der Acetessigsäureumwandlung ist dabei an kein bestimmtes Organ gebunden, wenn auch große Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Organe vorhanden sind.

Somit läge es nahe, das Auftreten der Acidosekörper beim Diabetiker mit einer Unfähigkeit seiner Organe, sie zu zerstören, zu erklären. Ein Beweis für die Richtigkeit dieser Erklärung ist aber noch nicht erbracht und vieles spricht dafür, daß auch eine vermehrte Bildung statthat. Bei der Fortsetzung seiner Untersuchungen fand *Embden*, daß die Leber und auch die Muskeln pankreasloser diabetischer Hunde in gleicher Weise, wie sonst lebensfrische Organe, die Acetessigsäure zu zerlegen imstande sind.

Gleichgültig, ob die Herabsetzung der Fähigkeit, β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure zu zerstören, oder ob eine vermehrte Bildung, wie *Embden* annimmt, die Ursache für die Ausscheidung der Acetonkörper im Diabetikerharn abgibt, daran ist nicht zu zweifeln, daß ihr Auftreten mit mangelhafter Verarbeitung der Kohlehydrate im diabetischen Organismus im Zusammenhang steht.

Denn auch beim gesunden Menschen ist durch Kohlehydratabstinenz Acetonurie hervorzurufen, und alle Zustände, in denen wir bei Nichtdiabetikern das Auftreten von Acidosekörpern im Urin beobachten, haben dies gemeinsam, daß der Kohlehydratstoffwechsel dabei gestört ist (Hunger, Fieber, Kachexie, ungenügende Eiweißfettnahrung). Wenn es gelingt, in nutzbarer Form Kohlehydrate dem Organismus zuzuführen, geht die Acidose auch hier zurück.

Ebenso wird beim gesunden Versuchstier von einverleibter β-Oxybuttersäure bei normaler Ernährung mehr verbrannt als bei Kohlehydratkarenz und beim Hunger.

Tatsächlich liegen die Verhältnisse bei Tieren (54) analog. Wohl scheiden hungernde Hunde kein Aceton aus; das wird aber mit der lebhafteren Beteiligung des Körpereiweißes an dem Energieumsatz im Hunger zusammenhängen, wie auch beim kohlehydratfrei ernährten Menschen reichliche Eiweißzufuhr in der Kost die Acetonurie vermindert.

Beim phlorizin-diabetischen Hund erscheint aber regelmäßig Acetonurie, wenn erst durch Hunger sein Kohlehydratbestand (Glykogen) aufgebraucht ist, und auch beim experimentellen Pankreasdiabetes ist vielfach auf der Höhe der Stoffwechselstörung das Auftreten von β-Oxybuttersäure etc. beobachtet worden.

Der Frage nach dem Bildungsmaterial für die Acidosekörper sind bis in die letzte Zeit zahlreiche wertvolle Arbeiten gewidmet worden.

Die Kohlehydrate scheiden nach dem Gesagten dabei von vornherein aus.

Aber mit Unrecht ist meiner Ansicht nach auch das Eiweiß als Muttersubstanz der Acidosekörper alsbald beiseite geschoben worden, nachdem erst die Beobachtung gemacht worden war, daß auch bei Stickstoffgleichgewicht der schwere Diabetiker dauernd große Mengen davon auszuscheiden imstande ist *(Weintraud)* (55). Bis dahin hatte das zerfallende Organeiweiß für die Quelle gegolten, aus der die Acidosekörper stammen sollten.

Ich (56) habe selbst vor Jahren schon ausgeführt, daß eine positive Stickstoffbilanz, beziehungsweise Stickstoffgleichgewicht nicht gegen die Annahme der Acetonbildung aus Eiweiß spricht, weil sie die Möglichkeit nicht ausschließt, daß ein nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ pathologischer Eiweißzerfall besteht. Derselbe braucht nicht in einer Störung der Stickstoffbilanz zum Ausdruck zu kommen, wenn der aus dem zerfallenden Organeiweiß stammende Stickstoff sogleich wieder zum Organaufbau Verwendung findet.

Es ist darin die Hypothese vom partiellen Eiweißaufbau, wie sie *Umber* (49) später zur Erklärung der Bildung großer Zuckermengen aus Eiweiß aufgestellt hat, bereits enthalten und man kann sie gewiß mit demselben Recht wie bei der Zuckerbildung auch bei der Acidosekörperbildung aus Eiweiß heranziehen.

Die Verhältnisse haben bei einer energetischen Betrachtungsweise auch sonst viel Gemeinsames.

Wenn bei der Eiweißzersetzung alsbald die Spaltung in einen stickstoffhaltigen und stickstofffreien Komplex eintritt und der letztere unabhängig vom ersteren weiter abgebaut werden kann, so werden daraus ebensogut die Acidosekörper wie Zucker hervorgehen können, wie ja auch unter besonderen Bedingungen — bei der Anwesenheit aromatischer Paarlinge — Glykuronsäure sich daraus ableitet (57).

Wenn es sich dann aber bei relativ geringer Stickstoffausscheidung um große Mengen von β-Oxybuttersäure etc. handelt, so kann ebenso wenig wie bei der Entstehung der großen Zuckermengen die kohlehydratartige Komponente des in Zersetzung begriffenen Eiweißes allein das Material abgeben; es muß entweder eine viel größere Eiweißmenge, als die Stickstoffausscheidung im Harn anzeigt, in Zerfall geraten sein, oder aber muß der stickstoffhaltige Rest des Eiweißes, dessen stickstofffreie Kom-

ponente die Acidosekörper liefert, mit den Bausteinen anderer Nahrungsmoleküle (zum Beispiel des Fettes) sich beständig regenerieren, um immer von neuem durch Abspaltung stickstofffreie Produkte zu liefern.

Dann ist die Produktion der β-Oxybuttersäure nicht an die Zufuhr bestimmter Nahrungsmoleküle geknüpft, sondern sie hat in dem ganzen Umfang statt, wie assimilierbare Energieträger den mit der Bildung von Acidosekörpern betrauten Protoplasmazellen (der Leber) nach Bildung der von den dynamischen Leistungen geforderten Zuckermengen noch zur Verfügung stehen. Tatsächlich sind Oxybuttersäurewerte in solcher Höhe beobachtet. *Magnus-Levy* (58) berichtet von einem Kind, das im Koma an einem Tag 97·5 *g* β-Oxybuttersäure ausschied. Er berechnet, daß man bei der Bildung von Oxybuttersäure aus Eiweiß unter Berücksichtigung der in demselben enthaltenen Aminosäuren nicht auf mehr als 30 bis 40 *g* Oxybuttersäure aus 100 *g* Eiweiß rechnen darf und auf 36·2 *g* aus 100 *g* Fett unter der Voraussetzung, daß ein Molekül Fettsäure nur je ein Molekül Oxybuttersäure liefert. Dann sind die 97·5 *g* Acetonkörper nicht von dem gleichzeitig umgesetzten Eiweiß allein abzuleiten, wohl aber aus dem Eiweiß und Fett zusammen, wenn man einen Energieumsatz von 1600—1700 Calorien für den 32 *kg* schweren Knaben voraussetzt, und zu dessen Befriedigung (vermehrt um die Energie des im Harn ausgeschiedenen Zuckers und der Oxybuttersäure) einen Umsatz von 90 *g* Eiweiß und 200 *g* Fett annimmt.

Die energetische Betrachtungsweise verlangt also neben dem Eiweiß auch das Fett als Bildungsmaterial für Oxybuttersäure heranzuziehen. Nach dem vorstehenden wird man dabei eine Mitwirkung des lebenden eiweißartigen Protoplasmas voraussetzen, das zu seinem Aufbau Nahrungseiweiß und Nahrungsfett in gleicher Weise gebraucht und bei seinem Abbau Zucker und Acidosekörper bilden kann.

Im Gegensatz dazu hat die klinische und experimentell-biologische Forschung — in dem Fahrwasser des Katabolismus — seit einiger Zeit für eine direkte Entstehung der Acidosekörper aus dem Nahrungsfett plädiert.

Die schon erwähnte Beobachtung von starker Acidose bei Stickstoffgleichgewicht wurde zum Ausgangspunkt für diese Lehre, indem man aus ihr den nicht berechtigten Schluß zog, daß die Muttersubstanz für Acidosekörper nicht im Eiweiß gesucht werden dürfe; und die weitere Beobachtung, daß durch Zunahme des Eiweißumsatzes die Ketonurie verringert werden kann, bestärkte die Autoren immer mehr in der Annahme, daß das Nahrungsfett die hauptsächlichste oder gar ausschließliche Quelle der Azidosekörper sei. Dafür wurden in einer großen Anzahl von Arbeiten Beweise versucht *(L. Schwarz, Geelmuyden, Loeb).*

Wenn man aber sieht, wie gering in vielen dieser Versuche die Acetonvermehrung nach Verabreichung gewaltiger Fettmengen ausgefallen ist, kann man berechtigte Zweifel erheben, daß direkte genetische Beziehungen zwischen Fett und Aceton bestehen. Dieselben würden sich doch wohl in einer gewissen Proportionalität geäußert haben. Es ist außerdem bei einer acetonvermehrenden Wirkung von Fettzulagen immer daran zu denken, daß der Eintritt zahlreicher Fettmoleküle in die Zersetzung andere Nahrungsmoleküle und namentlich Kohlehydratkomplexe aus der Zersetzung herausdrängen wird und daß durch deren Ausfall die Aci-

dosekörperbildung gesteigert ist. Speziell der nach Darreichung freier Fettsäuren beobachteten Acetonvermehrung hat *Borchardt* (58 *a*) mit Recht entgegengehalten, daß die Inanspruchnahme von Glycerin, deren die Fettsäuren zur Bildung von Neutralfett bedürfen, eine Steigerung der Acetonkörperausscheidung verursachen kann, ohne daß die verabreichten Fettsäuren an ihrer Bildung direkt beteiligt zu sein brauchen.

Zugunsten dieser Lehre lassen sich höchstens die Versuche mit Butter verwerten, bei denen dann aber der Gehalt der Butter an niederen Fettsäuren, an denen das Nahrungsfett sonst arm ist, eine Rolle spielt. Deshalb hat auch *Magnus-Levy* (58) in seinem trefflichen Referat über die Acetonkörper die Fettfütterungsversuche als Beweis für eine Acidosekörperbildung aus Nahrungsfett ablehnend kritisiert. Doch hält er daran fest, daß seine Untersuchungen, die uns ja erst über den ganzen großen Umfang der Oxybuttersäureproduktion bei der diabetischen Acidose aufgeklärt haben, auch weiterhin zur Annahme ihrer Entstehung aus den höheren Fettsäuren des Nahrungs- respektive Körperfettes zwingen, weil für die Erklärung so großer Mengen tatsächlich alle anderen Quellen nicht ausreichen.

Wir haben oben schon gesehen, wie eine metabolische Auffassung eine indirekte Beteiligung der Fettmoleküle an der Acidosekörperbildung verständlich macht, und daß bei der energetischen Betrachtungsweise auch der Umfang der Acidosekörperbildung einer Erklärung zugänglich wird.

Die chemischen Vorgänge bei den stofflichen Umsetzungen, die zur Bildung der Acidosekörper dabei nötig sind, werden dadurch natürlich nicht aufgeklärt. Unsere Erkenntnis ist in dieser Richtung aber neuerdings erfreulich gefördert worden durch Versuche, in denen die niederen Fettsäuren und die von ihnen abgeleiteten Aminosäuren auf ihre Fähigkeit, Acetonkörper zu liefern, systematisch untersucht wurden.

Man hat sich dabei verschiedener Versuchsanordnungen bedient. Einmal wurden die betreffenden Substanzen an Diabetiker [*Satta, Baer* und *Blum* (60)] oder an Gesunde bei Kohlehydratkarenz (63) verabreicht und ihr Einfluß auf die Acidose bei den Versuchspersonen kontrolliert, bei denen wegen des Diabetes oder wegen der durch die Kohlehydratabstinenz hervorgerufenen, sinngemäß gleichen Stoffwechselstörung eine Herabsetzung der Fähigkeit, β-Oxybuttersäure zu verbrennen, angenommen werden durfte.

Von anderen Autoren wurde die Durchblutungsmethode zum gleichen Zweck verwendet. Nachdem *Embden* gefunden, daß bei der künstlichen Durchblutung der lebensfrischen Hundeleber eine Jodoform gebende flüchtige Substanz auftritt, die als Aceton zu identifizieren und auf das Auftreten von Acetessigsäure im Durchströmungsblut zurückzuführen ist, konnte er weiterhin zeigen, daß beim Zusatz gewisser Substanzen eine beträchtliche Steigerung dieser Acetessigsäurebildung auftritt und bei Zusatz anderer Substanzen ausbleibt. Den gleichen Weg haben *Friedmann* und *Reicher* zur Erforschung der Acetonkörperbildner beschritten (61).

Daß die auf so verschiedenem Wege erzielten Versuchsergebnisse im großen und ganzen übereinstimmen, macht sie besonders wertvoll.

Danach steht jetzt fest, daß alle Fettsäuren der Essigsäurereihe von den Säuren mit 4 Kohlenstoffatomen aufwärts Acetessigsäure respektive β-Oxybuttersäure bilden, sofern sie eine gerade Anzahl von C-Atomen haben (Buttersäure, Capronsäure, Caprylsäure etc.).

Die Fettsäuren mit gerader Kette und einer ungeraden Zahl von C-Atomen sind dagegen keine Acetonbildner. Auch für die höheren Fettsäuren mit gerader Zahl (Palmitin-, Olein-, Stearinsäure etc.) haben die Durchblutungsversuche von *Reicher* und *Embden* keine positiven Resultate ergeben.

Für die Oxybuttersäurebildung aus der Buttersäure bedarf es nur der Oxydation in der β-Stellung. Bei den Fettsäuren mit größerer C-Zahl ist vorheriger Abbau bis zur Buttersäure wahrscheinlich.

Wenn im lebenden Organismus — entgegen den Durchblutungsversuchen — wirklich in analoger Weise auch aus den höheren Fettsäuren des Nahrungsfettes β-Oxybuttersäure gebildet wird, so würde im günstigsten Falle auch nur 1 Molekül davon aus 1 Molekül Fettsäure hervorgehen und die großen Mengen von β-Oxybuttersäure, wie *Magnus-Levy* (62) sie gefunden hat, würden sich allein aus dem Fett nur ungenügend erklären lassen. Nach den Untersuchungen von *Baer* und *Blum* bleibt aber die wirklich entstehende Oxybuttersäuremenge sogar hinter der theoretisch möglichen an und für sich schon um so mehr zurück, je höhere C-Atomzahlen die betreffende Fettsäure hat.

Deshalb ist für die Erklärung der großen Mengen von β-Oxybuttersäure bei schwerer diabetischer Acidose mit dem Hinweis auf die höheren Fettsäuren der Nahrungsfette noch nichts gewonnen, wenn dieselben sukzessive zu immer C-Atom-ärmeren Fettsäuren erst abgebaut werden müssen. Nur wenn sie — was *Magnus-Levy* auch erörtert — einer Spaltung unterliegen und aus einem Molekül Fettsäure 3 Moleküle Oxybuttersäure hervorgehen könnten, würden auch die quantitativen Verhältnisse aufgeklärt sein. Für einen solchen Vorgang fehlen aber noch die nötigen Anhaltspunkte.

Außer den genannten Fettsäuren mit gerader Kette haben sich bei den erwähnten Untersuchungen auch die verzweigten Fettsäuren als Oxybuttersäurebildner erwiesen.

Diese müssen in unserer Betrachtung deshalb besonders interessieren, weil die aus dem Eiweiß abspaltbaren Aminofettsäuren zum Teil solche mit verzweigter Kette sind. In Übereinstimmung mit *Embden* haben *Baer* und *Blum* gezeigt, daß solche Fettsäuren mit verzweigter Kette dann Oxybuttersäurebildner sind, wenn sie mindestens 4 C-Atome in gerader Kette besitzen. Die β-substituierten Säuren werden dabei bevorzugt, wie denn auch *Friedmann* fand, daß die β-Oxisovaleriansäure Acetessigsäure bildet, die entsprechende α-Verbindung aber nicht.

Wie schon angedeutet, war es von der größten Bedeutung, daß auch Aminosäuren, wie sie als Bausteine des Eiweißmoleküls eine große Rolle spielen, sowohl bei den Verfütterungs- wie bei den Durchblutungsversuchen sich als Oxybuttersäurebildner herausstellten, und zwar mit einer gewissen Gesetzmäßigkeit, die sich nach *Embden* in dem Satz festlegen läßt: daß die Aminosäuren sich wie die um ein C-Atom niedrigeren Fettsäuren verhalten, so daß also die nicht verzweigten Aminosäuren mit ungerader Zahl von C-Atomen nach Übergang in die Fettsäuren mit gerader Zahl von C-Atomen Acetonbildner werden. Das Gesetzmäßige des Vorganges tritt auch bei den verzweigten Aminosäuren hervor, indem zum Beispiel auch das Leucin sich wie die Isovaleriansäure verhält und Acetonbildner ist.

Noch einen weiteren Hinweis auf die Herkunft der Muttersubstanz für die Oxybuttersäure aus dem Eiweißmolekül brachten sodann die Be-

obachtungen von *Embden*, wonach auch aromatische Spaltungsprodukte des Eiweißes, wie Tyrosin und Phenylalanin, bei der Durchblutung Acetessigsäure liefern, wie auch ihre Verfütterung an Diabetiker nach *Baer* und *Blum* die Oxybuttersäureausscheidung vermehrt.

Die vorstehenden, überaus wertvollen positiven Ergebnisse dieser so fruchtbaren Arbeiten über die Acidosekörperbildung werden in glücklicher Weise noch durch eine Reihe von Untersuchungen ergänzt, die sich auf die Erforschung derjenigen Momente gerichtet hatten, die das Zustandekommen der Acetonkörperausscheidung beeinträchtigen und verhindern.

Es ist von jeher bekannt und heute noch die wichtigste Tatsache in der ganzen Lehre von der diabetischen Acidose, daß Kohlehydrate, die in nutzbarer Form dem Organismus zugeführt und in ihm in normaler Weise abgebaut werden, die Ausscheidung der Acidosekörper stark vermindern oder gar abstellen. Dasselbe gilt auch von den den Kohlehydraten noch nahestehenden Oxydationsprodukten des Zuckers wie von der Glykonsäure, in geringerem Umfange auch von der Zuckersäure.

Alle solchen Substanzen kann man (nach *Satta*) antiketoplastische oder antiketogene nennen, wenn man die oben genannten Körper, die bei der Leberdurchblutung oder bei innerer Darreichung Acetonkörper liefern, als ketogene oder ketoplastische bezeichnet.

Dann soll mit dem Ausdruck aber nur die Tatsache, daß die Substanz in dem Versuch in positivem oder negativem Sinne gewirkt hat, gekennzeichnet sein und nicht der Frage vorgegriffen werden, ob im positiven Falle die Substanz wirklich die Muttersubstanz ist oder nur die Bildung von Acetessigsäure etc. aus den anderen Bestandteilen des Körpers bewirkt und im negativen Falle diese Bildung von vornherein verhütet oder aber die gebildeten Acetonkörper wieder zerstört. Da die Kohlehydrate mit ihrer Eigenschaft, die diabetische Acidose zu verhindern, an der Spitze stehen, so liegt es nahe, in den antiketoplastischen Substanzen Zuckerbildner zu vermuten oder von ihnen anzunehmen, daß sie die gleichen Abbauprodukte wie der Zucker bei der Zersetzung im Körper liefern. Und nicht zum wenigsten wegen der sich hier eröffnenden, so seltenen Möglichkeit, in die synthetischen Prozesse des intermediären Stoffwechsels einen Einblick zu tun, verdienen diese Untersuchungen unsere besondere Aufmerksamkeit.

Angesichts der Doppelstellung, die das Eiweiß einnimmt, indem auf der einen Seite bei Kohlehydratentziehung und reiner Fleisch-Fettkost Acetonurie eintritt, größere Zulagen von Eiweiß zur Nahrung aber auf der anderen Seite die Acetonurie wieder vermindern, hat *Borchardt* (63) die Ansicht ausgesprochen, man solle das Eiweiß in bezug auf sein Verhalten zur Acetonurie nicht als ein Ganzes auffassen, sondern seine einzelnen Bestandteile getrennt auf ihre ketoplastische und antiketoplastische Wirkung untersuchen. Er ordnete sich die Eiweißkörper nach ihrem Gehalt an Monaminosäuren und konnte zeigen, daß, von einer Reihe mit zunehmendem Gehalt an diesen Aminosäuren, die an der Spitze stehenden Protamine und Histone Acetonausscheidung verursachen. Er nimmt aber an, daß nicht nur ihre Armut an solchen Aminosäuren, die erfahrungsgemäß antiketoplastisch wirken, der Grund dafür ist, sondern daß ihr

besonders hoher Gehalt an Arginin dabei eine Rolle spielt, indem es über Aminoisovaleriansäure abgebaut wird und β-Oxybuttersäure liefert. Die ursprüngliche Erwartung, daß die Eiweißkörper hinsichtlich ihrer ketoplastischen und antiketoplastischen Wirkung sich durch ihren wechselnden Gehalt an Monaminosäuren und Diaminokörpern unterscheiden, trifft nicht zu.

Nachdem früher schon vom Glykokoll eine deutliche antiketoplastische Wirkung gefunden worden war, ergab jetzt die systematisch darauf gerichtete Untersuchung einer Reihe von Spaltungsprodukten des Eiweißmoleküls diese Eigenschaft bei der Glykolsäure, dem Alanin, dem Asparagin und der Glutaminsäure, bei der Milchsäure und Propionsäure. Das sind zum größten Teile Substanzen, von denen der Nachweis zu führen ist, daß sie zugleich Zuckerbildner sind, so daß die Annahme gewiß berechtigt ist, daß die antiketoplastische Wirkung mit der Befähigung zur Zuckerbildung in Zusammenhang steht.

So ist vor allem vom Glykokoll und Alanin mit Sicherheit bewiesen, daß sie beim pankreasdiabetischen Hund die Zuckerausscheidung vermehren.

Ich hebe diese antagonistische Eigenschaft von Stoffen, die derselben Muttersubstanz, dem Eiweiß, entstammen können und zum Teil wie das Leucin und Arginin ketoplastisch und ohne Einfluß auf die Zuckerbildung, zum anderen Teil wie Glykokoll, Alanin antiketoplastisch und als Zuckerbildner wirken, deshalb um so mehr hervor, weil die an anderer Stelle dieser Abhandlung mehr betonte energetische Auffassung der Stoffwechselvorgänge dazu verführen könnte, diesen stofflichen Umsetzungen keine so große Bedeutung beizulegen und weil weiterhin das ebenfalls an anderer Stelle bewiesene Eintreten für eine metabolische Auffassung der Umsetzungen den Anschein erwecken möchte, als ob das Protoplasma der lebenden Zelle sich nur mit Nahrungsstoffen irgend welcher Art zu regenerieren brauchte, um zu allen möglichen Leistungen der Zellen befähigt zu sein.

Wenn wir bei der Bildung der Acidosekörper nur die Leber ins Auge fassen als das einzige Organ, bei dessen Durchblutung *Embden* der Nachweis vermehrter Acetessigsäurebildung geglückt ist (während die Fähigkeit lebensfrischer Organe, Acetessigsäure zu zerstören, sich nicht auf die Leber beschränkt), so wissen wir jetzt, daß das Leberzellenprotoplasma unter gewöhnlichen Bedingungen bei der Durchblutung nur geringe und bei Zusatz bestimmter Substanzen viel größere Acetessigsäuremengen liefert. Wir haben aber kein Recht anzunehmen, daß die Bildung der Oxybuttersäure (wenn wir einmal annehmen, daß diese die Vorstufe der erscheinenden Acetessigsäure ist) aus den zugesetzten Stoffen im zirkulierenden Blut vor sich geht oder wenigstens ausschließlich dort vor sich geht.

Die von *Embden* und *Lattes* (64) gemachte Beobachtung, daß beim Durchbluten der Leber diabetischer Hunde die Acetessigsäurebildung sehr viel stärker ausfällt, weist sogar direkt darauf hin, daß das Zellprotoplasma die Stätte der Acetonkörperbildung ist, und die Tatsache schließlich, daß bei pankreas-diabetischen und bei phlorizin-diabetischen Tieren, obwohl die Genese der Glykosurie bei beiden doch sehr verschieden ist, das Resultat der Leberdurchblutung ungefähr das gleiche ist, macht es wahrscheinlich, daß die Kohlehydratarmut der Leberzelle, die Verarmung nicht nur an Glykogen, sondern vielleicht auch an anderen, den kohlehydratartigen Rest des Eiweißmoleküls aufbauenden Atomgruppen,

die Ursache für die Acidosekörperbildung in der überlebenden durchbluteten Leber abgibt. Die dem Blut zugesetzten Substanzen wirken vielleicht nur in dem Umfange, wie sie diesen kohlehydratartigen Rest regenerieren können oder nicht.

Eine besondere Besprechung verlangt dann aber noch die Wirkung der Glutarsäure (65), einer Dicarbonsäure, die nach *Baer* und *Blum* bei Tieren mit schwerem Phlorizindiabetes und mit starker Acidose gleichzeitig die Acidosekörperausscheidung und die Zuckerausscheidung herabsetzt. Dabei schränkt sie, wie an der N-Ausscheidung zu kontrollieren ist, den Eiweißumsatz gewöhnlich in erheblichem Maße ein.

Ihr analog, wenn auch weniger stark, wirken von den anderen zweibasischen Säuren diejenigen mit 5—8 C-Atomen, die höheren und niedrigeren dagegen nicht. Die Wirkung tritt bei leichtem Phlorizindiabetes ohne Acidose gar nicht hervor und beruht sicher nicht auf einer Beeinflussung des Abbaues der in der Nahrung enthaltenen oder im Organismus präformierten Kohlehydrate (Glykogen). Sie spielt sich vielmehr an dem aus dem Eiweiß entstehenden Zucker ab und zeigt deutlich, daß die Acetonkörper unter bestimmten, für die Zuckerbildung maßgebenden Umständen im Organismus entstehen. Die Glutarsäure wirkt in der Weise auf den intermediären Stoffwechsel, daß sie die Zuckerbildung aus Eiweiß hemmt, und ihre gleichzeitige Wirkung auf die Acidose berechtigt zu der bereits auch auf anderem Wege abgeleiteten Annahme, daß beim kohlehydratarm ernährten, respektive hungernden diabetischen Tiere eine gemeinsame Quelle für den Zucker und für die β-Oxybuttersäure in dem kohlehydratartigen N-freien Komplex des Eiweißes besteht.

Bei dieser Sachlage ist die Idee *Minkowskis* wieder zu erörtern, ob die Oxybuttersäure nicht als eine Vorstufe bei der Synthese des Zuckers aus Eiweiß zu betrachten sei. Er hat später die Meinung geäußert, die Säure sei vielleicht eine Zwischenstufe zwischen dem Fett und dem Zucker. Auch *Spiro* hat einmal den Ausdruck gebraucht, daß die Oxybuttersäure „eine verunglückte Zuckersynthese“ sei und *v. Noorden* hat aufgefordert, zu prüfen, ob nicht die Acetonkörperbildung aus Fett mit der Zuckerbildung aus Fett verbunden sei (66).

Alle diese Vermutungen haben jetzt in den Beobachtungen über die diabetische Lipämie und in dem Nachweis, daß dabei ein Transport von Fett aus dem Unterhautzellgewebe nach der Leber statt hat, eine gute Stütze gefunden.

Schon *Minkowski* hat immer darauf hingewiesen, daß seine pankreasdiabetischen Tiere, wenn sie auf der Höhe der Krankheit starben, eine starke Fettleber hatten.

Um bei Phlorizintieren eine stärkere Leberverfettung zu finden, muß man sie nur hungern lassen. Die Nahrungsentziehung ist es aber auch, die zugleich bei ihnen die Acidose hervorruft. Den Nachweis, daß sich in der Phlorizinfettleber Transportfett aus dem Unterzellgewebe findet, hat *Rosenfeld* geführt. Vom menschlichen Diabetes hat *Schwarz* zuerst mitgeteilt, daß bei ihm auch außerhalb der Fettverdauung ein erhöhter Fettgehalt im Blut regelmäßig vorhanden sei, und er erörtert auch schon die Frage, ob nicht ein Zusammenhang zwischen Acetonkörperausscheidung und Lipämie bestehe.

Ebenso weist *v. Noorden* darauf hin, daß die Lipämie beim Diabetes an das Vorhandensein einer starken Acetonurie gebunden sei. Im diabetischen Koma, in dem die Anwesenheit der Acidosekörper im Blut verhängnisvoll wird, ist die Lipämie ein regelmäßiger Befund.

Wenn beim fortgesetzt hungernden Menschen die Inanition einen so hohen Grad erreicht hat, daß an den Stellen der Fettdepots das Fett vollkommen geschwunden ist, hört die Acetonurie auf [*Brugsch* (67)], wobei allerdings auch die stärkere Heranziehung des N-freien Teils des zerfallenden Eiweißes zu dynamischen Zwecken eine Rolle spielen kann.

Nehmen wir noch die Tatsache hinzu, mit der *Embden* durch seine Durchblutungsversuche uns bekannt gemacht hat, daß die Leber das einzige Organ ist, in dem Acidosekörper gebildet werden, so fehlt eigentlich kein Glied mehr in der Beweiskette, daß das Körperfett Material für die Bildung der Acidosekörper in der Leber gibt. Man wird aber kaum mehr daran zweifeln dürfen, daß dieselbe Leber aus der gleichen Quelle auch den Organismus mit Zucker versorgt, wenn ihr anderes Material für die Zuckerbildung nicht zur Verfügung steht.

Bei der experimentellen Leberausschaltung verschwindet der Blutzucker. Der Zucker des Blutes stammt also aus der Leber. Wenn man Fröschen vorher die Leber exstirpiert, bekommen sie nach Pankreasexstirpation keine Glykosurie mehr. Im Hunger verschwindet der Blutzucker nicht. Es nimmt sogar nicht einmal der Blutzuckergehalt ab. Die Leber ist also nicht auf Kohlehydratzufuhr mit der Nahrung, ja überhaupt nicht auf stoffliche Zufuhr aus Nahrungsmolekülen angewiesen bei ihrer Leistung, das Blut mit Zucker zu versorgen.

Der Fettgehalt des Blutes ist beim Hunger erhöht. Die mit Hyperglykämie einhergehende und wohl auf solcher beruhende Glykosurie nach Adrenalineinspritzung tritt bei Fröschen nur ein, wenn die Fettkörper erhalten sind; bei hungernden, glykogenarmen Kaninchen dann, wenn ihnen gleichzeitig Olivenöl gereicht wird.

Die in Kapitel III, pag. 165 gegebenen Beweise für eine Zuckerbildung aus Fett sollen hier nicht herangezogen werden, weil nicht erwiesen ist, daß es sich dabei um eine ausschließlich auf die Leber beschränkte Zuckerbildung handelt. Die angeführten Tatsachen genügen aber zu dem Schluß, daß in der Leber unter bestimmten Umständen aus Fett Zucker gebildet wird und daß auf dem Wege der Blutbahn ihr zugeführtes Körperfett Material für die Zuckerbildung abgibt.

Wenn wir jetzt die Wirkung der Glutarsäure, wie sie *Baer* und *Blum* uns kennen gelehrt haben, noch einmal vor Augen führen: die Aufhebung der Acidosekörperbildung und die Herabsetzung der Zuckerausscheidung beim hungernden phlorizindiabetischen Hunde, verbunden zugleich mit einer merklichen Herabsetzung der N-Ausscheidung, so werden wir mit den Autoren annehmen, daß es sich hier um die Einschränkung beziehungsweise Aufhebung eines in der Leber lokalisierten pathologischen Vorganges handelt, der einmal in der Zuckerbildung aus anderem denn aus kohlehydratartigem Materiale besteht und der weiterhin mit der gleichzeitigen Entstehung der Acidosekörper einhergeht.

Und wenn, was man aus der dabei nachgewiesenen Lipämie und aus den quantitativen Verhältnissen der Zucker- und Oxybuttersäurebildung schließen muß, das zur Leber transportierte Körperfett bei dem genannten

pathologischen Vorgang der Zucker- und Oxybuttersäurebildung das Material abgibt, so beweist die von der Glutarsäure gleichzeitig ausgehende Beeinflussung der N-Ausscheidung, daß dieser Vorgang sich nicht katabolisch abspielt, sondern in dem Zellprotoplasma nach der Aufnahme des Körperfettes oder seiner Bruchstücke in die lebende Zelle, nach seiner Assimilation in einen N-haltigen Komplex. Dabei dürfte der Lipoidcharakter der Fettsäureverbindung des lipämischen Blutes für diese Assimilation von Bedeutung sein.

Die Art und Weise, wie die Glutarsäure den pathologischen Abbau des Protoplasmas zu beeinflussen vermag, ist allerdings noch nicht recht durchsichtig.

Nach *Rosenfeld* (68) vermag sie den Fetttransport zur Leber nicht zu verhüten. Dann sollte man annehmen, daß sie an Stelle des nach der Leber transportierten Fettes daselbst für dieses eintritt und eine wirksamere Regeneration des an N-freien Bausteinen verarmten Zellprotoplasmas zustande bringt als das Fett sie zu geben vermag, derart, daß nicht sofort Zuckerbildung, Acidose und Eiweißzerfall eintreten müssen.

Rosenfeld, der durch die intravenöse Verabfolgung von Glykose an hungernde Phlorizintiere genau die gleiche Wirkung, wie *Baer* und *Blum* von der Glutarsäure, beobachtet hat, nämlich Abfall der Acetonausscheidung, keine vermehrte Zuckerausscheidung und starken Abfall der N-Ausscheidung, bezeichnet die Wirkung beider als die einer Leberausschaltung.

Es ist aber schwer einzusehen, wie der Eintritt einer für den Körper sonst doch nicht giftigen Substanz, des Traubenzuckers, in dieser Weise analog der experimentellen Entfernung der Leber wirken soll und ich halte es für wahrscheinlicher, daß der intravenös verabfolgte Traubenzucker, der ja nach den vorliegenden Untersuchungen von *Rosenfeld* nicht zur Glykogenbildung verwandt werden kann, in der Leber eine der Glutarsäure analoge Aufgabe in der Weise erfüllt, daß er durch mangelnde Nahrungszufuhr, namentlich durch mangelnde Zufuhr geeigneter N-freier Nahrungskomplexe in seinem Bestand gefährdetes Protoplasmaeiweiß vor dem weiteren Zerfall und vor der damit einhergehenden Bildung der Acidosekörper aus dem Körperfett bewahrt. Es handelt sich um die Abstellung eines pathologischen Vorganges in der Leber, den man als Leber-„ausschaltung“ nur mit der Einschränkung bezeichnen darf, daß damit nicht auch die Aufhebung normaler vitaler Funktionen der Leberzelle mit einbegriffen sein soll.

Wie die Erklärung aber auch lauten mag, unsere Vorstellung von der Genese der Acidosekörper hat jedenfalls durch die schöne Entdeckung von *Baer* und *Blum* wesentlich an Sicherheit gewonnen.

Die experimentell gewonnene Tatsache, daß die Leber der Ort der Zuckerbildung und der Bildung der Acetonkörper ist, die Beobachtung, daß ein Fetttransport zur Leber dabei statt hat, der aus den quantitativen Verhältnissen der Zucker- und der Acetonkörperbildung abzuleitende Schluß, daß nicht Kohlehydratreste des Organismus (Glykogen), sondern daß das Fett Material für die Bildung von Zucker und Acidosekörpern abgibt, und schließlich die geschilderte Wirkung der Glutarsäure und der intravenösen Zuckereinspritzung, alles führt zur Anschauung, daß auf der Höhe der diabetischen Stoffwechselstörung die Leber aus dem Körperfett oder, richtiger gesagt, aus ihrem eigenen Zellprotoplasma, das sich bei seiner beständigen Verarmung an N-freien Komplexen aus den Bestandteilen des

Körperfettes und speziell den Fettsäuren ergänzt, Acidosekörper und Zucker bildet, daß also bei der Zuckerbildung aus nicht kohlehydratartigem Materiale gleichzeitig auch Oxybuttersäure entsteht.

Dabei kommt es gleichzeitig auch zu einem Zerfall der N-haltigen Komponente, wenn, wie beim hungernden Phlorizintier, für dynamische Leistungen des Organismus auch das Eiweiß herangezogen werden muß. Das ist beim menschlichen Diabetes und bei der Acidose dabei nicht immer der Fall, daher N-Gleichgewicht und gar N-Retention bei beträchtlicher Zuckerausscheidung und β-Oxybuttersäurebildung.

Es erübrigt noch, mit wenigen Worten auf die Auffassung der Symptome des diabetischen Koma einzugehen.

Die landläufige Anschauung darüber geht auf Grund einer guten experimentellen Beweisführung mit Recht dahin, daß es sich dabei um eine Säurevergiftung handelt. Die Menge der im Koma bei Diabetikern gefundenen pathologischen Säuren reicht ja auch tatsächlich zu dieser Erklärung aus, namentlich wenn man die Zahlen für β-Oxybuttersäure ins Auge faßt, die *Magnus-Levy* in den Organen von im Koma Verstorbenen auffinden konnte. Denn die im Organismus zurückgehaltene, nicht die im Urin ausgeschiedene Säuremenge ist es, wie er richtig bemerkt, deren Säurewirkung der Kranke erliegt.

Die Kenntnis der diabetischen Lipämie, die im Koma einen hohen Grad erreichen kann, läßt auch die Frage diskutieren, ob nicht eine Verarmung der Nervensubstanz an Lipoiden im Koma eine Rolle spielt.

Nach den Untersuchungen über die unter dem Einfluß von Narkotika hervorgerufene Lipämie [*Reicher* (61)] muß man annehmen, daß dabei zunächst Depotfett und Depotlipoide mobilisiert, dann aber auch Gehirn- und Blutkörperchenlipoide angegriffen werden, wenn die Depots erschöpft sind.

Kommt es in Fällen von schwerem Diabetes beim gesteigerten Fetttransport zur Leber daselbst zu einer pathologischen Bildung von Acidosekörpern und zu einer Überschwemmung des Kreislaufs mit der β-Oxybuttersäure und ihren Abkömmlingen, so entwickelt sich ein Circulus vitiosus. Das Aceton laugt neues Fett aus den Depots aus und vergreift sich, wenn diese erschöpft sind, an den Blutkörperchen und am Zentralnervensystem. Zu der bis dahin symptomlos verlaufenen Lipämie tritt jetzt mit einem Male gleichsam als Selbstnarkotisierung des Organismus das Koma hinzu *(Reicher)*.

* *
*

Von der Behandlung der diabetischen Acidose soll hier nicht die Rede sein. Die rationelle Anwendung von Alkalien hat sich allenthalben durchgesetzt. Sie hat frühzeitig einzutreten, um keine Retention der Acidosekörper im Organismus zustande kommen zu lassen und sie muß im Falle des eintretenden Komas mit der äußersten Konsequenz (intravenöse Alkaliinfusion) durchgeführt werden.

Die diätetischen Maßnahmen, die darauf hinzielen, die Acidose in Grenzen zu halten oder ganz zu beseitigen und die einer Prophylaxe des Komas gleichkommen, sind aus den vorstehenden theoretischen Erörterungen ohne weiteres abzuleiten.

* *
*

V. Die Pathogenese der diabetischen Stoffwechselstörung.

a) Die Bedeutung des Pankreas.

Eine fruchtbare Diskussion über die Ursache der diabetischen Stoffwechselstörung, d. h. der herabgesetzten Fähigkeit des Organismus, Kohlehydrate zu ihren normalen Bestimmungszwecken zu verarbeiten, ist erst möglich geworden, nachdem die Stoffwechselstörung, die nach der experimentellen Pankreasexstirpation regelmäßig eintritt, sich als eine chronische dem menschlichen Diabetes melitus analoge Krankheit herausgestellt hat. Alle wesentlichen Aufschlüsse, die sich für die diabetische Stoffwechselstörung durch die Bearbeitung des experimentellen Pankreasdiabetes gewinnen ließen, verdanken wir *Minkowski* (69). Die wichtigsten Punkte der Lehre vom Pankreasdiabetes sind folgende:

Nach vollständiger Pankreasexstirpation tritt beim Hund regelmäßig schwerer Diabetes ein, an dessen Folgen die Tiere bei großer Gefräßigkeit und starkem Durst in 4—5 Wochen an Entkräftung zugrunde gehen.

Zuckerausscheidung bekommen nach der Exstirpation des Pankreas auch andere Tiere, wie Katze, Kaninchen, Schwein, Schildkröte, Frosch. Bei Vögeln ist die Zuckerausscheidung inkonstant, die Hyperglykämie als Folge der Pankreasexstirpation aber regelmäßig.

Beim Hunde beginnt die Zuckerausscheidung im Harn schon 4—6 Stunden nach der Entfernung der Drüse, steigt in den nächsten Tagen gewöhnlich auf 5% und darüber und bleibt auf dieser Höhe, bis sie gegen das Ende der Krankheit bei zunehmender Abmagerung der Tiere allmählich absinkt, um gelegentlich, bei äußerster Entkräftung des Tieres, auch ganz zu verschwinden; gelegentlich stellt sich beim Nachlassen der Zuckerausscheidung Acidose (Ausscheidung von β-Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton) ein.

Nach partieller Exstirpation des Pankreas kann die Glykosurie vollständig ausbleiben. Kleinere in der Bauchhöhle zurückgebliebene Teile der Drüse (weniger als $^1/_{10}$) reichen indessen nicht immer aus, um das Zustandekommen eines Diabetes zu verhindern. Die Intensität der Zuckerausscheidung ist in diesen Fällen außerordentlich verschieden und steht nicht in einem bestimmten Verhältnis zu der Größe des zurückgelassenen Drüsenstückes. Es kommt hierbei offenbar auf die Ernährungs- und Zirkulationsverhältnisse desselben an. Der leichte Diabetes, der nach unvollständiger Pankreasexstirpation entstanden ist, geht bei zunehmender Degeneration des zurückgebliebenen Restes oft in einen schweren über. Alle Eingriffe, die nur die äußere Sekretion des Pankreas treffen (Unterbindung des Ductus, Ableitung des Saftes durch eine Hautfistel), sind höchstens von einer vorübergehenden Glykosurie gefolgt.

Bei der Entstehung des experimentellen Pankreasdiabetes handelt es sich also um Einflüsse, welche das Pankreas auf den Kohlehydratstoffwechsel im Innern des Organismus ausübt.

Nach den Entdeckern des Pankreasdiabetes *(v. Mering* und *Minkowski)* ist es das Wahrscheinlichste, daß das Pankreas Etwas hergibt, was bei der Zersetzung des Zuckers im Organismus mitwirkt.

Die innere Sekretion des Pankreas hat demnach eine bedeutsame positive Funktion, die für den normalen Verbrauch des

Zuckers unbedingt notwendig ist. Ihr Ausfall ist die Ursache des Diabetes.

Im Gegensatze zu dieser Erklärung des Zustandekommens der diabetischen Stoffwechselstörung nach Pankreasexstirpation, bei der die Störung im Zuckerverbrauche infolge des Wegfalles des inneren Sekretes in den Vordergrund gestellt wird, haben schon vor Jahren *Chauveau* und *Kauffmann* (70) eine Vermehrung des Zuckergehaltes im Blut infolge einer gesteigerten Zuckerproduktion in der Leber für ausschlaggebend gehalten und die Ansicht vertreten, daß das Pankreas durch die Produkte seiner inneren Sekretion normalerweise auf die im Zentralnervensystem gelegenen Zentren für die Regelung der Zuckerproduktion einwirke.

Eine viel weitergehende Kritik hat *Pflüger* (71) noch in den letzten Jahren an der *Minkowskischen* Lehre vom Pankreasdiabetes geübt, nachdem er schon früher die ursächlichen Beziehungen zwischen dem Ausfall eines inneren Sekretes des Pankreas und dem Eintritte der diabetischen Stoffwechselstörung bestritten hat.

Er begründet seine Zweifel sowohl mit der Kürze der Zeit, innerhalb welcher nach der Entfernung des Pankreas der Zucker im Harn auftritt, wie auch namentlich mit der Ergebnislosigkeit aller bisherigen Versuche, aus der Drüse einen Stoff zu isolieren, dessen Zufuhr die diabetische Stoffwechselstörung aufzuheben imstande wäre. Aber er bestreitet eigentlich nicht mehr die antidiabetische Kraft des Pankreas. Er behauptet allein, daß dieselbe unter die Herrschaft des Nervensystems gestellt ist, und er schließt aus seinen positiven Glykosuriebefunden nach der Duodenumexstirpation bei Fröschen, daß von dem Duodenum ausstrahlende antidiabetische Nervenfasern durch Anregung der Bildung von antidiabetischem Ferment die Zuckerbildung im normalen Organismus hemmen, wie die aus der Medulla oblongata stammenden zur Leber gehenden Nerven durch Anregung zur Bildung von Diastase die Zuckerbildung steigern.

Wenn, wie *Pflüger* entdeckt hat, die Exstirpation des Duodenums und auch schon die Spaltung des Mesenteriums zwischen Duodenum und Pankreas bei Fröschen regelmäßig einen Diabetes zur Folge hat, der stärker sein soll als der nach der Pankreasexstirpation allein auftretende, auch wenn der operative Eingriff tatsächlich nur eine geringe Beeinträchtigung der Blutzirkulation des Pankreas, aber sicher keine weitergehende Läsion des Organs bewirkt hat, so kann kein Zweifel bestehen, daß beim Frosche die gangliösen Plexus des Duodenums die antidiabetische Kraft des Pankreas beherrschen.

Für den Hund aber ist diese Erklärung nach den experimentellen Arbeiten *Minkowskis* und seiner Schüler nicht annehmbar.

Hier hatte *Minkowski* schon vor Jahren durch den sinnreichen Versuch, Pankreasstücke unter die Bauchhaut zu verpflanzen, den Nachweis geliefert, daß auch bei einer, nur in dieser Weise ermöglichten fortgesetzten Zufuhr des für den Zuckerverbrauch notwendigen Produktes des Pankreas der Diabetes ausbleibt, und das Gelingen dieser Versuche war immer als die sicherste Stütze für die Lehre von der inneren Sekretion des Pankreas und ihrer Bedeutung für den normalen Zuckerverbrauch angesehen worden. Nur *Pflüger* hat seine Beweiskraft bezweifelt, weil trotz der guten Einheilung des unter die Bauchhaut verlegten Pfröpflings gewöhnlich Diabetes auftritt, sobald der Mesenterialstiel, in dem die Blutgefäße zum Pankreas-

rest laufen, durchschnitten worden ist. Er macht den Einwand, daß möglicherweise in dem Gefäßstiel des verpflanzten Drüsenstückes enthaltene oder neugebildete Nervenfasern bei der Verhinderung des Diabetes eine Rolle spielen könnten.

Und „wo der Pfropfungsversuch einmal ausnahmsweise gelingt, d. h. wo nach Sektion des Mesenterialstieles und nach Belassung des eingeheilten Pfröpflings in situ kein Diabetes erscheint, da sind ein paar Nervenfasern nicht durchschnitten worden, so daß sie zu funktionieren fortfahren, d. h. den Pankreasrest aktivieren".

Danach wird *Pflüger* auch die Beweiskraft der neuen Versuche *Minkowskis* (72) nicht anerkennen, bei denen auch nach Unterbindung und Durchschneidung des Gefäßstieles das unter der Bauchhaut eingeheilte Pankreasstück das Zustandekommen des Diabetes verhinderte, so daß dieser erst eintrat, als das eingeheilte Stück vollständig entfernt wurde.

Überzeugend wären allein Versuche, bei denen auch aus ihrem Gefäßverbande vollkommen losgelöste und verpfropfte Drüsenteile sich als funktionstüchtig im Sinne der Verhütung des Diabetes erwiesen hätten. Die Schwierigkeiten, die sich dem Versuche wegen der leichten Vereiterung der implantierten Drüsenstücke entgegenstellen, hat *Martina* (73) überwunden, indem er einem Hunde ein Stück Pankreas in die Milz verpflanzte und späterhin den Pankreasrest exstirpierte. Das Tier überlebte diese zweite Operation, trotzdem es diabetisch geworden, ungewöhnlich lange (3 Monate), so daß eine funktionelle Tätigkeit des implantierten Stückes, wenn auch nicht im Sinne der vollständigen Verhütung des Diabetes, angenommen werden muß.

Vielleicht wird auch aus der neuen Versuchsanordnung, die *Forschbach* (74) nach dem Vorgehen von *Sauerbruch* und *Heyde* für die Entscheidung der Frage herangezogen hat, und die in der künstlichen Vereinigung von zwei Tieren besteht, neues Material gewonnen (Parabiose). Schon jetzt gelang es ihm, nachzuweisen, daß der Diabetes eines pankreaslosen Hundes durch die Parabiose mit einem gesunden anderen verhindert oder doch in seiner Intensität auf einen geringen Grad herabgemindert werden kann, ein Ergebnis, das jedenfalls zugunsten der Lehre von der inneren Sekretion des Pankreas und ihres Einflusses auf den Zuckerverbrauch im Körper gedeutet werden kann.

Aus dem bisher Mitgeteilten geht hervor, daß an der antidiabetischen Wirkung der normalen Pankreasfunktion eigentlich Niemand zweifelt. *Pflüger* nimmt an, daß der Dünndarm durch nervöse Einflüsse die antidiabetische Kraft des Pankreas beherrscht, *Chauveau* und *Kauffmann* lassen das innere Sekret des Pankreas auf die im Zentralnervensystem belegenen Zentren wirken, welche die Zuckerbildung in der Leber beeinflussen (ein Hemmungszentrum in der Medulla oblongata und ein Erregungszentrum im oberen Teile des Halsmarkes. Nach Entfernung des Pankreas ist die Wirkung des Hemmungszentrums ausgeschaltet und die des Erregungscentrums gesteigert. Daher die Überproduktion von Zucker und die Hyperglykämie). *Minkowski* stellt die Bedeutung des normalen Pankreasproduktes für den Verbrauch des Zuckers in den Vordergrund und sieht in der gestörten Glykogenbildung ebenso wie in der gesteigerten Zuckerbildung in der Leber nur eine Folge des gestörten Zuckerverbrauches, der ein lebhaftes Bedürfnis nach Zucker fortwährend unterhält.

v. Noordens Ansicht deckt sich damit vollkommen, wenn er die durch den Ausfall des Pankreas hervorgerufene spezifische diabetische Stoffwechselstörung in einem Minderverbrauch von Zucker erblickt, der von einer von ihm als sekundär bezeichneten Überproduktion von Zucker gefolgt ist (75).

Das Wesentliche aller dieser Anschauungen ist dies, daß eine vermehrte Zuckerproduktion, primär oder sekundär, auf der Höhe der diabetischen Stoffwechselstörung angenommen wird und daß man sie als pankreatogenetisch (wenn auch in verschiedener Weise ausgelöst) ansieht, d. h., daß man sie auf den Ausfall einer Pankreaswirkung zurückführt, ohne entscheiden zu können, wie diese vermehrte Zuckerproduktion in Wirklichkeit bei dem pankreasdiabetischen Tier ausgelöst und beim gesunden Tier verhindert wird.

Im Gegensatze hierzu gewinnt neuerdings die Lehre an Boden, die die Nebenniere und ihr spezifisches inneres Sekret, das Adrenalin, als das primär Wirksame bei der vermehrten Zuckerbildung ansieht.

b) Die Nebenniere.

Die Entdeckung des Nebennierendiabetes gehört *Blum* (76). Im Jahre 1901 machte er zuerst darauf aufmerksam, daß bei Hunden und Kaninchen Traubenzucker im Harn erscheint, wenn man subcutan oder intravenös Nebennierenextrakt von verschiedenen Tieren oder auch vom Menschen einspritzt. Die Richtigkeit seiner Beobachtung haben alsbald *Zülzer, Metzger, Herter* und *Wakeman,* später *Doyon, Morel* und *Kareff, Biery* und *Gruzewska, Velich* (77) und Andere bestätigt, bis neuerdings, von der Tatsache der Adrenalin-Glykosurie ausgehend, umfangreiche und weitschauende Untersuchungen über die Rolle der Nebenniere im Kohlehydratstoffwechsel von *Zülzer* und *Loewi* (78) und in der letzten Zeit von *Eppinger, Falta* und *Rudinger* unternommen worden sind.

Die Glykosurie, die *Blum* nach Injektion von Nebennierensubstanz oder von Adrenalin beobachtete, war eine recht beträchtliche (bei Kaninchen bis 6%, bei mit Fleisch gefütterten Hunden bis 4%). Sie hält nach seinen Beobachtungen meist nur Stunden, aber gelegentlich auch zwei bis drei Tage an. Fortgesetzte Injektionen können zu einer kontinuierlichen Zuckerausscheidung, also zu einem richtigen Diabetes melitus führen, während die Verfütterung von Nebennieren gar keinen Effekt hat.

Damit waren Beziehungen der Nebennieren zum Kohlehydratstoffwechsel erwiesen. Daß die Nebenniere etwa selbst an dem Kohlehydratstoffwechsel aktiv teilnimmt, schloß *Blum* von vornherein aus. Er nahm vielmehr an, daß die Glykosurie einer toxischen Einwirkung der von der Nebenniere ausgehenden, im Körper kreisenden Substanz ihre Entstehung verdanke und glaubte, daß davon in erster Linie die Leber und speziell ihre Glykogendepots betroffen werden. Pathologisch-anatomische Veränderungen an der Leber, die er als Folge der Nebenniereninjektionen beobachtete, enthalten ebenfalls diesen Hinweis.

Dem entsprach, daß der Zuckergehalt des Blutes nach Injektion von Nebennierensaft erhöht war *(Zülzer, Metzger)*, bei Kaninchen bis über 1%, beim Hunde bis zirka 0·67% Traubenzucker im Blut.

Andrerseits war mit der Annahme einer hepatogenen Herkunft des Zuckers bei der Nebennierenhyperglykämie und -glykosurie die Beobach-

tung schlecht in Einklang zu bringen, daß einmal bei einem Hund noch am 16. Hungertage auf Nebennierenextrakt Zuckerausscheidung eintrat. Trotzdem stellte *Blum,* weil er nur bei fetten Tieren die Nebennierenglykosurie im Hungerzustand hervorrufen konnte, indem er eine Glykogenbildung aus Fett annimmt, den Mechanismus des von ihm entdeckten Nebennierendiabetes am meisten der Glykosurie bei der Piqûre an die Seite, von der, wie er meint, noch zu untersuchen wäre, ob sie nicht auf dem Umwege über die Nebenniere erst auf die Leber einwirkt.

Tatsächlich führen Adrenalininjektionen zum Verschwinden des Glykogens in der Leber [*Doyon* und *Kareff, Wolownik* (77)] und unter Bedingungen, die die Leber glykogenfrei oder glykogenarm annehmen lassen, wie im Fieber, bleibt die Nebennierenglykosurie aus [*Richter, Ellinger* und *Selig* (79)]. Auch kann sie bei Hunden, die unter gleichzeitiger Phloroglucindarreichung längere Zeit gehungert haben, nicht hervorgerufen werden oder fällt nur ganz unbedeutend aus, wenn sie überhaupt eintritt [*Herter* und *Richards* (80)]. So spricht vieles für einen hepatogenen Ursprung des bei der Nebennierenglykosurie ausgeschiedenen Zuckers.

Diese einfachste Annahme einer direkten Einwirkung des Nebennierensaftes auf die Leber erklärt aber nicht die Beobachtung von *Herter* und *Wakeman*, daß nach lokaler Applikation von Adrenalin auf das bloßgelegte Pankreas Glykosurie erscheint. Es genügt das Bepinseln des Organs mit einer Lösung von Adrenalin 1:1000 zum Erscheinen des Zuckers im Harn des Versuchstieres schon nach zehn Minuten, und wenn auch nach dem Bepinseln von Niere und Milz ebenfalls Zuckerausscheidung beobachtet wurde, so war doch gerade das Bepinseln der Leber erfolglos und bei keinem Organ war die Wirkung so stark wie beim Pankreas.

Man müßte also annehmen, daß bei den Nebenniereninjektionen ein gewisser Teil der injizierten wirksamen Substanz noch als wirksam in das Pankreas gelangt, daß die durch Adrenalin hervorgerufene Zuckerausscheidung eine essentielle Pankreasglykosurie ist *(Herter* und *Wakeman).* Eine Steigerung der Zuckerausscheidung ist beim pankreaslosen Hunde deshalb durch Adrenalineinspritzung nicht mehr zu erzielen *(Bierry* und *Gruzewska).* Doch behaupten *Doyon, Morel* und *Kareff,* daß sie auch nach der Pankreasexstirpation den Zuckergehalt des Blutes hebt und den Glykogengehalt der Leber herabsetzt (was eine Beteiligung des Pankreas an der Entstehung der Nebennierenglykosurie ausschließen würde). Zu dieser Ansicht kommt auf Grund seiner Beobachtungen auch *Velisch,* indem er bei Fröschen nach Exstirpation des Pankreas schon fünf Stunden nach der Nebenniereninjektion Zucker auftreten sah, während sonst erst am dritten oder vierten Tag nach der Pankreasexstirpation bei den Tieren der Zucker im Harn erscheint. Er verwirft deshalb die Ansicht einer pankreatogenen Glykosurie und bezeichnet die Nebennierenglykosurie als eine hepatogene, zumal nach gleichzeitiger Exstirpation von Leber und Pankreas bei keinem einzigen Tier durch Nebennierensaftinjektion Glykosurie hervorzurufen war. Nach ihm ist die glykosurische Wirkung des Nebennierensaftes an die Glykogenreserve der Leber geknüpft (deren Ergänzung aus den Fettkörpern der Frösche er sich ebenso vorstellt, wie *Blum* ihren Wiederersatz durch Olivenölfütterung).

Gegenüber einer solchen primitiven Auffassung der Nebennierenglykosurie hat *Zülzer* (78) zuerst auf die Unwahrscheinlichkeit der Annahme hinge-

wiesen, daß das Adrenalin, das als Produkt der inneren Sekretion der Nebenniere dauernd im Organismus produziert und der Blutzirkulation zugeführt wird, somit ein physiologischer Körper ist, eine solche toxische Wirkung entfalten soll. Tatsächlich kreist ja auch, wie inzwischen *Ehrmann* (81) durch eine feine Reaktion nachgewiesen hat, dauernd Adrenalin im Körper. Seine Menge ist aber doch, wenn man sie mit den im Tierexperiment bei der Erzeugung der Nebennierenglykosurie verwendeten vergleicht, außerordentlich klein.

Seine Bedenken veranlaßten *Zülzer,* nähere Beziehungen zwischen Nebennieren- und Pankreasdiabetes zu suchen und bei seinem Bestreben, neben der Hyperglykämie, die beiden gemeinsam ist, weitere Analogien zu finden, konnte er feststellen, daß bei der Durchblutung der Leber eines auf der Höhe des Nebennierendiabetes getöteten Hundes noch eine beträchtlichere Steigerung des Zuckergehaltes des durchgeleiteten normalen Blutes auftritt, als sie bei der Durchblutung der Leber eines seines Pankreas beraubten Hundes auf der Höhe seines Diabetes beobachtet wird. Darauf gründete er seine Annahme, daß in der Leber die Vereinigung des Adrenalins und des hypothetischen Sekretes des Pankreas stattfinde und normalerweise deren Zusammenwirken die Zuckerausscheidung verhindert, während sowohl das Fehlen des Pankreassekretes (Pankreasdiabetes) wie das von außen im Überschuß zugeführte Adrenalin Zuckerausscheidung bewirkt.

Dieser Annahme eines gewissen gegensätzlichen Verhaltens des inneren Sekretes des Pankreas und der Nebennierensubstanz entsprang die Hoffnung, durch die Anwendung eines geeigneten Pankreaspräparates den Nebennierendiabetes unterdrücken zu können, ein Versuch, der *Zülzer* (82) auch alsbald gelungen ist. Wie er auch das Tier behandelte, ob er das von ihm dargestellte wirksame Pankreaspräparat vorher injizierte oder gleichzeitig Pankreasextrakt und Adrenalin einspritzte, oder ob er das Pankreasextrakt injizierte und das Adrenalin per rectum gab, in allen Fällen vermißte er den Zucker im Urin.

Und ebenso scheint er auch die letzte Forderung, welche das antagonistische Verhalten der beiden wirksamen Substanzen von Nebenniere und Pankreas beweisen müßte und die in dem Ausbleiben des Pankreasdiabetes nach Pankreasexstirpation bei gleichzeitiger Ausschaltung der Nebennieren besteht, erfüllt zu haben, soweit technische Schwierigkeiten nicht der experimentellen Lösung dieser Frage entgegenstehen. Nach Unterbindung der Nebennierenvenen, wenn also kein Zucker ausschüttendes Adrenalin in den Körperkreislauf gelangen kann, schieden zwei Versuchstiere, die die Pankreasexstirpation 24, respektive 36 Stunden überlebten, tatsächlich keinen Zucker aus, ein Verhalten, das sonst bei pankreasberaubten Hunden nie zu beobachten ist.

Auch von anderer Seite sind experimentelle Tatsachen gewonnen worden, die der *Zülzer*schen Auffassung das Wort reden. So zeigten *Biedl* und *Offer* (82), daß bei Hunden nach kurzer Zeit ein Diabetes auftritt, wenn man ihnen eine Fistel des Ductus thorac. anlegt und aus dieser die Lymphe ableitet. Die Glykosurie stellt sich auch ein, wenn die Tiere ohne Kohlehydrate ernährt werden und selbst wenn sie gehungert haben. Injiziert man die Duktuslymphe Adrenalintieren (Kaninchen, denen gleichzeitig Adrenalin injiziert war), so tritt, wie in *Zülzers* Versuchen mit

gleichzeitiger Injektion des Pankreaspräparates, kein Zucker auf, ein Zeichen, daß die Duktuslymphe und das Pankreas eine analog wirksame Substanz enthalten, deren antagonistisches Verhalten gegenüber dem Adrenalin sich überdies noch dadurch dokumentiert, daß die *Ehrmann*sche Froschaugenreaktion durch das Hinzufügen der Duktuslymphe verhindert wird. *Biedl* hält es für sehr wahrscheinlich, daß die Duktuslymphe, welche in ziemlich direkter Weise aus dem Pankreas kommt, einen großen Teil des inneren Sekretes des Pankreas enthält und daß ihre Ableitung nach außen in der gleichen Weise wie die Pankreasexstirpation ein Ausschalten des inneren Sekretes des Pankreas bedeutet.

Zeigen die Versuche *Blums* und seiner Nachfolger, daß die Überschwemmung eines Organismus mit Nebennierensubstanz Zucker aus den Organen (Leber) und Geweben in die Zirkulation bringt, so geht aus den eben erwähnten Beobachtungen hervor, daß das immerzu in den Kreislauf gelangende Adrenalin physiologischerweise die — für gewöhnlich nur durch antagonistische Pankreaswirkung gehemmte, respektive verdeckte — Aufgabe hat, den Zucker aus der Leber und wahrscheinlich auch aus den übrigen Geweben auszuschütten oder zu „mobilisieren", wie *Biedl* und *Offer* diesen Vorgang bezeichnen.

Auf eine Ausschüttung von Zucker aus der Leber führt *Zülzer* dementsprechend auch die Hyperglykämie zurück, die er, wie schon vor ihm *Seegen,* nach der Unterbindung der Vena cava, wenn die Ligatur unterhalb der Einmündung der Nebennierenvenen angelegt war, regelmäßig beobachtete. Er denkt sich, daß durch die Unterbindung die Nebenniere als erstes freiliegendes Organ oberhalb der durch die Unterbindung geschaffenen Stauung stärker durchblutet wird, zum mindesten aber, daß das Nebennierenvenenblut mit einer geringeren Blutmenge vermischt und also in konzentrierterer Form dem übrigen Körperkreislauf zuströmt, wodurch dieselben Verhältnisse wie bei einem genuinen Nebennierendiabetes geschaffen werden. Sobald die Unterbindung der Cava oberhalb der Einmündung der Nebennierenvenen statthat, bringt sie auf den Blutzuckergehalt keine Veränderung zustande. In diesem Falle hat die im übrigen gleich eingreifende Operation eine Ausschwemmung von Nebennierensubstanz aber auch nicht zur Folge.

In gleicher Weise kann man die Hyperglykämie, die nach längerer Narkose (Chloroform, Äther, Morphium) auftritt *(Seegen)*, heute mit der Ausschwemmung der chromaffinen Substanz aus der Nebenniere in Zusammenhang bringen, die, wie *Wiesel* und *Schur* mitgeteilt haben, bei längerer Narkose mehr oder weniger vollständig aus den Drüsen herausgedrängt wird und ins Blut übergeht.

Und auch eine Beobachtung von *Embden*, wonach die Leber von Tieren durch Strychninkrämpfe in noch vollkommenerer Weise als durch längeres Hungern glykogenfrei wird, findet ihre Erklärung in der Überproduktion von Adrenalin, die *Wiesel* und *Schur* auch bei stundenlangem Laufen der Hunde und nach in anderer Weise hervorgerufenen tetanischen Krämpfen der Muskulatur haben eintreten sehen.

Das Adrenalin „mobilisiert" die Kohlehydrate im Organismus. Dabei hat man aber unter dieser Bezeichnung, die sich inzwischen in den neueren diesen Gegenstand behandelnden Diabetes-Arbeiten schon ganz eingebürgert hat — wie ich schon hier hervorheben möchte,

weil es sonst in der Literatur nirgends ausgesprochen ist — mehr zu verstehen, als etwa einen der Glykogenausschwemmung analogen Vorgang, bei dem lediglich durch eine einfache, der Diastasewirkung gleichartige Fermentwirkung unlösliches Kohlehydrat in Zucker übergeführt wird. Vielmehr handelt es sich um eine Zuckerbildung aus dem Protoplasma der lebenden Organzelle, um einen in seinen einzelnen Phasen noch ganz unbekannten und unerklärlichen komplizierten Vorgang, bei dem der Lebenskern der Zelle Glykose hervorbringt und die Bausteine dazu allen möglichen Nahrungskomplexen entnimmt, nicht allein dem Kohlehydrat der Nahrung, sondern auch den dazu verwertbaren Teilen des Eiweißmoleküls und der Fette. (Siehe Kapitel über Zuckerbildung pag. 162.)

Nur so verstehen wir, wie in den Versuchen *Blums* Nebennierensaft auch bei einem Hungertier, das man als glykogenfrei ansehen durfte, Zuckerausscheidung hervorrufen konnte, und wie bei anderen Hungerhunden die Glykosurie nach Nebenniereninjektion erst in Erscheinung trat, als die Hunde mit Olivenöl gefüttert wurden, oder daß *Velisch* nur bei Fröschen mit gut entwickelten Fettkörpern die Adrenalin-Glykosurie hervorzurufen imstande war, die stets ausblieb, wenn er vorher die Fettkörper exstirpiert hatte.

Auch daß *Embden* bei der Durchblutung von Lebern von Hunden, die durch die Strychninkrämpfe vollkommen glykogenfrei gemacht worden waren, eine Steigerung des Zuckers im Blut feststellen konnte — eine Beobachtung, die ihn zu der Annahme zwingt, daß der Zucker hier aus einer Vorstufe aus dem Blut oder aus der Leber stammt — läßt daran denken, ob nicht das durch die Strychninkrämpfe im Übermaß gebildete und in der Leber angehäufte Adrenalin Zucker in diesem Sinne „mobilisiert", d. h. aus nicht kohlehydratartiger Vorstufe Zucker gebildet hat.

* * *

Die antagonistische Wirkung des Pankreas und der Nebenniere, die sich auf die Mobilisierung der Kohlehydrate bezieht und von *Zülzer* für die Erklärung des Pankreasdiabetes herangezogen wird, rückt unserem Verständnis wesentlich näher, wenn wir die schönen Beobachtungen *Loewis* (78) ins Auge fassen, die eine ganz analoge hemmende Wirkung des Pankreas gegenüber einer anderen Eigenschaft des Nebennierenextraktes, gegenüber der Adrenalin-Mydriasis, kennen lehren.

Adrenalin reizt fördernde sympathische Nervenendigungen, und da der Dilatator pupillae sympathische Förderungsfasern enthält, so tritt bei den meisten Versuchstieren (nicht beim Hunde) nach Adrenalininjektion ins Blut Pupillenerweiterung ein. Instillation von Adrenalin in den Conjunctivalsack hat den gleichen Effekt nicht. Es gehen vom Ganglion cervicale superius hemmende Wirkungen aus, die zu stark sind, als daß sie von dem bei der Einträufelung offenbar nur in sehr geringer Menge resorbierten Adrenalin überwunden werden könnten. Demgemäß erzeugt Adrenalineinträufelung nach der Exstirpation des genannten Ganglion alsbald die Mydriasis. Eintritt oder Nichteintritt der Mydriasis nach Adrenalininstillation entscheidet somit über die Funktionstüchtigkeit der sympathischen Hemmungen.

Da, von dieser feinen Überlegung geleitet, *Loewi* bei seinen Untersuchungen bei Hunden nach Pankreasexstirpation regelmäßig eine deutliche

und starke Adrenalin-Mydriasis eintreten sah, während dieselbe bei gleich intensiver Behandlung mit Adrenalin bei gesunden Hunden stets ausblieb, so vindiziert er mit gutem Recht dem Pankreas die Eigenschaft, fördernde sympathische Erregungen zu hemmen und diskutiert hinsichtlich der Pathogenese des Diabetes im Anschluß daran sogleich auch die Frage, ob die Bedeutung des Pankreas für die Funktion der mit der Glykogenspeicherung betrauten Organe nicht eine analoge ist wie für die des Dilatator pupillae und darin besteht, daß es die Wirkung der zur Glykogenumwandlung führenden sympathischen Reize hemmt.

Dieser Analogieschluß ist gewiß naheliegend. Nach den weiteren Beobachtungen *Loewis* war aber die Frage, ob Augenreaktion und Diabetes Ausdruck des Ausfalles der gleichen (vielleicht für verschiedenartige Organe verschiedenwertigen) Funktion des Pankreas ist, zu verneinen. Es kann bei Hunden pankreatogener Diabetes existieren, ohne daß die Adrenalinreaktion positiv zu sein braucht. Die Störungen des Kohlehydrathaushaltes gehen durchaus nicht dem Auftreten der Adrenalinreaktion am Auge parallel. Die Hemmung der Adrenalinreaktion am Auge und die Hemmung der Glykogenentladung beruht also auf zwei voneinander ganz unabhängigen Funktionen des Pankreas und die der Pankreasexstirpation folgende Störung im Zuckerhaushalt ist nicht vollständig analog dem Vorgang, der den positiven Ausfall der Adrenalinreaktion am Auge zuläßt.

c) Die Schilddrüse.

Nachdem zuerst *Kraus* und *Ludwig* (84) darauf hingewiesen hatten, daß sich bei Kranken mit Morbus Basedow leicht alimentäre Glykosurie erzeugen lasse, wurde diese Beobachtung von vielen Autoren bestätigt. Ein konstantes Symptom ist sie aber bei der Basedowerkrankung nicht [*Strauß, Zülzer, Naunyn* (85)].

Auch Fälle, wo mehr oder weniger starke spontane Glykosurie dauernd oder zeitweise bei Basedowkranken bestand, sind vielfach beschrieben worden, und die Tatsache, daß nach länger fortgesetzter Eingabe von Schilddrüsenpräparaten (auch von Thyreoidin) öfters vorübergehende Zuckerausscheidung, einige Male aber auch dauernder unzweifelhafter Diabetes eintrat, stellte es außer Zweifel, daß Beziehungen zwischen der Schilddrüsenfunktion und dem Kohlehydratstoffwechsel existieren.

Man kann dieselben nach dem vorliegenden klinischen Tatsachenmaterial dahin zusammenfassen, daß es leichter zum Übertritt von Zucker in den Urin kommt, wenn der Organismus unter starker Schilddrüsenwirkung steht. Dementsprechend hat auch die Verabreichung von Schilddrüsensubstanz bei Diabetikern eine Steigerung der Zuckerausscheidung zur Folge.

Während bei gesteigerter Schilddrüsenwirkung die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate herabgesetzt ist, erreicht sie, wie in einigen Fällen festgestellt werden konnte, beim Ausfalle der Schilddrüsenwirkung, beim Myxödem, ungewöhnlich hohe Werte. Selbst nach 500 *g* Traubenzucker trat in einem Falle von Myxödem noch keine Glykosurie ein (*Hirschl*). Das gleiche wurde beim sporadischen Kretinismus beobachtet und dabei zugleich von *Knöpfelmacher* (86) gezeigt, daß mit der Besserung der

Krankheit, wenn sie durch Schilddrüsenbehandlung erzielt wurde, die übergroße Toleranz für Kohlehydrat auf den physiologischen Wert herunterstieg.

Auffallen muß es angesichts dieser Tatsachen, daß auch nach der Exstirpation der Schilddrüse (87) Zuckerausscheidung bei Hunden beobachtet wird. *Falkenberg* hat zuerst berichtet, daß von 16 Hunden, bei denen er die Schilddrüsen entfernt hatte, 11 an Glykosurie litten und daß bei 2 Tieren, die monatelang am Leben geblieben waren, der Diabetes das einzige Krankheitssymptom gewesen sei. Im übrigen war die Zuckerausscheidung gering und unbeständig und *Naunyn* steht nicht an, sie für ein dem Hungerdiabetes verwandtes Vorkommnis zu halten.

Diese Auffassung vermag *R. Hirsch* nach Wiederholung der *Falkenberg*schen Versuche nicht zu teilen. Sie konnte zeigen, daß tatsächlich bei thyreoidektomierten Hunden die Assimilationsgrenze für Traubenzucker herabgesetzt ist, derart, daß bis 42 *g* Zucker nach 100 *g* Glykose wieder ausgeschieden wurden.

Diese Stoffwechselstörung tritt aber nicht unmittelbar im Anschlusse an die Operation ein, sondern erst, sobald sich Ausfallserscheinungen überhaupt zeigen. Hunde, denen die Hauptschilddrüse entfernt ist, die aber durch das Vorhandensein von Nebenschilddrüsen geschützt sind und demgemäß von schweren Ausfallserscheinungen (Tetanie) verschont bleiben, bieten keine Glykosurie (weder spontan noch alimentär) dar. Sofern es gelingt, durch die Zufuhr von Schilddrüsensubstanz die thyreodektomierten Hunde vor dem Eintritte der Tetanie zu bewahren, wirkte die Schilddrüsenzufuhr auch günstig im Sinne der Erhöhung der Assimilationsgrenze.

Demnach sprechen die Versuche dafür, daß die Glykosurie nach Schilddrüsenexstirpation als Ausfallssymptom im Zusammenhange mit der Störung des Nervensystems anzusehen ist und nicht etwa den Ausfall einer für den Zuckerverbrauch im Organismus bedeutsamen Schilddrüsenfunktion anzeigt.

Damit stimmt die klinische Beobachtung gut überein, daß nicht die Erkrankung an Morbus Basedow ohne weiters Glykosurie im Gefolge hat, dieselbe vielmehr vorwiegend dann auftritt, wenn das Krankheitsbild im Zeichen akuter Intoxikation steht (starke Abmagerung, Pulsbeschleunigung, Psychosen et.). Dann geht der Hyperthyreoidismus — durch Vermittlung des Nervensystems — in gleicher Weise wie nach der Schilddrüsenentfernung der Athyreoidismus (bei Tetanie) — mit Glykosurie oder wenigstens mit einer Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker einher.

d) Die Hypophysis.

Die klinische Beobachtung lehrt, daß bei Akromegaliekranken spontane und alimentäre Glykosurie etwas Häufiges ist.

Bei der Durchsicht der Literatur konnte *Borchardt* (88) jüngst feststellen, daß von 176 Fällen von Akromegalie 63 (= 35·5%) mit Diabetes kompliziert waren und in weiteren 8 Fällen sich alimentäre Glykosurie vorfand, so daß im ganzen 71 Fälle (= 40·3%) eine Störung ihres Kohlehydratstoffwechsels erkennen ließen.

Die pathologisch-anatomische Beurteilung der Hypophysistumoren, die sich als anatomische Substrate der Akromegalie finden, legt die Vermutung nahe, daß eine pathologische Funktionssteigerung der Hypophyse für die Krankheitserscheinungen bei der Akromegalie verantwortlich zu machen

ist, und so entspricht es einer richtigen Überlegung, wenn *Borchardt* untersuchte, ob nicht auch der Diabetes bei der Akromegalie auf einer Funktionssteigerung der Hypophyse beruhe.

Bei der experimentellen Inangriffnahme dieser Frage machte er die Entdeckung, daß es durch subcutane Injektion von Hypophysenextrakt gelingt, bei Kaninchen Glykosurie zu erzeugen.

Fein zerschnittene Pferdehypophysen wurden unter Zusatz von Sand mit destilliertem Wasser in einer Reibeschale zerrieben, die Extrakte durch Kochen mit verdünnter Essigsäure vom Eiweiß befreit und bei 40° C zur Trockne eingedampft. Der Rückstand, in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, rief bei Kaninchen regelmäßig eine allerdings rasch vorübergehende Zuckerausscheidung (bis 4·2‰) hervor. Bei Hunden war das Ergebnis nicht einheitlich.

Die Glykosurie war bei den Kaninchen mit vermehrtem Blutzuckergehalt verknüpft. Die glykosurische Wirkung der Extrakte ist nicht etwa auf die Anwesenheit von Adrenalin in der normalen Hypophysis zurückzuführen. Wohl teilt der Hypophysenextrakt mit dem Adrenalin die mydriatische Wirkung auf das isolierte Froschauge. Aber er gibt die Eisenchloridreaktion nicht, und schon aus diesem Grunde ist die Hypophysenglykosurie von der Adrenalinglykosurie zu trennen.

Unter diesen Umständen wird man *Borchardt* beipflichten, wenn er annimmt, daß bei der Akromegalie dauernd in pathologisch vermehrter Menge Hypophysensekret sezerniert wird und daß der dabei so häufig zu beobachtende Diabetes in dieser Weise, durch Überfunktion der Hypophysis, entsteht.

Für die Theorie von *Lorand,* wonach eine erhöhte Schilddrüsenfunktion bei der Akromegalie eine Rolle spielen und den Diabetes vermitteln solle, lassen sich nicht genügend Anhaltspunkte im klinischen Bilde der Akromegalie auffinden, und gegen die Annahme, daß die Störung im Kohlehydratstoffwechsel bei der Akromegalie durch den Ausfall der Hypophysenfunktion zu erklären sei — weil nach Totalexstirpation des Organs vorübergehend Zuckerausscheidung beobachtet worden ist — spricht die Feststellung, daß von 51 Fällen von Hypophysentumoren ohne Akromegalie nicht ein einziger mit Diabetes kompliziert war.

Deshalb ist auch nicht zuzugeben, daß beim Akromegaliediabetes der Druck der vergrößerten in einen Tumor verwandelten Hypophyse auf das dem Kohlehydrathaushalt vorstehende „Zuckerzentrum" im Gehirn mitwirkt.

Die von *Borchardt* experimentell begründete Hypothese, daß der Akromegaliediabetes auf einer Überfunktion der Hyperphyse beruht, trägt somit am besten den Tatsachen Rechnung. Sie eröffnet ein neues Arbeitsfeld für die experimentelle Erforschung der Bedingungen der Zuckerbildung und des Zuckerabbaues.

e) Die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion und das Nervensystem.

Die antagonistische Wirkung von Pankreas und Nebenniere, die nach *Zülzer* dem normalen Kohlehydratabbau zugrunde liegt und deren Störung — durch Insuffizienz des Pankreas — im Diabetes melitus zu einem Überwiegen der Nebennierenfunktion führt, beruht auf dem gegensätzlichen Verhalten der inneren Sekrete der beiden genannten Drüsen.

Das wirksame Prinzip des Pankreas neutralisiert im normalen Organismus bis zum gewissen Grade die die Kohlehydrate mobilisierende Wirkung des Adrenalins. Sein Ausfall bei der Pankreasexstirpation läßt den Nebennierendiabetes unverhüllt in Erscheinung treten.

Loewis (78) Beobachtungen, die uns mit einer Hemmungswirkung der normalen Pankreasfunktion auf die Erregbarkeit sympathischer Nervenelemente, wenigstens für gewisse Reizarten, bekannt machen, legen die Vermutung nahe, daß auch bei der Störung des Kohlehydratstoffwechsels beim pankreaslosen Tier ein analoger Mechanismus eine Rolle spielt.

Zu der gleichen Auffassung, wonach also nicht eine direkte gegensätzliche Wirkung von spezifischen Drüsensubstanzen aufeinander oder auf das Kohlehydratmolekül, sondern vielmehr eine entgegengesetzte Wirkung beider auf die sympathische Innervation der Organe, beziehungsweise Gewebe für den Kohlehydratstoffwechsel und seine Störungen ausschlaggebend ist, führen nun auch die viel umfangreicheren Untersuchungen, die von *Eppinger, Falta, Rudinger* (78) im vergangenen Jahre mitgeteilt worden sind und zur Aufstellung einer Reihe von hypothetischen Annahmen geführt haben, die unser Verständnis der Pathogenese von Stoffwechselstörungen und speziell im Diabetes melitus sicherlich in hohem Maße fördern. Gerade darin, daß für die Bearbeitung des so ungemein unzugänglichen Gebietes dadurch wieder ganz neue Bahnen eröffnet sind, liegt der große Wert dieser vortrefflichen Arbeiten.

Es handelt sich dabei darum, die Wechselwirkung der verschiedenen Drüsen mit innerer Sekretion einerseits durch kombinierte Exstirpation zweier Drüsen, andrerseits durch Exstirpation einer Drüse und Erzeugung von Überfunktion einer anderen zu studieren. Neben dem Pankreas und dem chromaffinen System (Nebenniere) wurde die Schilddrüse in den Kreis der Untersuchungen mit hineinbezogen. Die Versuchsergebnisse, ergänzt durch die Daten, die über einzelne Punkte in der Literatur schon vorher bekannt waren, sind folgende:

Der Hungereiweißumsatz schilddrüsenloser Hunde liegt wesentlich tiefer als derjenige normaler Hunde gleichen Gewichts. Nach der Exstirpation der Schilddrüse sind Fett und Kohlehydrate nicht oder höchstens in viel geringerem Maße als unter normalen Verhältnissen imstande, den Hungereiweißumsatz herabzudrücken.

Applikation von Schilddrüsensaft, beziehungsweise von Schilddrüsenpräparaten steigert (wie bei normalen Versuchstieren) auch bei schilddrüsenlosen Hunden den Eiweißbedarf und Eiweißumsatz. Bei Nahrungszufuhr wird trotz genügenden Caloriengehaltes der Kost die N-Bilanz negativ, die N-Ausscheidung steigt im Hungerzustand sogar über den Wert, den sie bei normalen Hungerhunden hat.

Kohlehydratzufuhr wirkt jetzt — unter gleichzeitiger Darreichung von Schilddrüsenpräparaten — auch beim schilddrüsenlosen Hunde wieder mächtig einschränkend auf den Hungereiweißumsatz (wie beim normalen Tier).

* * *

Adrenalin wirkt auch bei hungernden Tieren nach intensiver Arbeit glykosurisch. Der Hungereiweißumsatz wird durch Adrenalineinspritzung gesteigert.

Fettfütterung erhöht die glykosurische Wirkung des Adrenalins.

* * *

Bei schilddrüsenlosen Hunden bleibt die glykosurische Wirkung des Adrenalins aus oder ist hochgradig herabgesetzt. Der durch die Schilddrüsenexstirpation schon herabgesetzte Eiweißumsatz ist in der der Adrenalinapplikation folgenden Periode noch weiter stark herabgesetzt.

Bei gleichzeitiger Adrenalinapplikation wirkt Kohlehydratzufuhr auch beim schilddrüsenlosen Hunde auf den Hungereiweißumsatz herabsetzend. Nach langer Zufuhr von Schilddrüsensaft ist auch bei schilddrüsenlosen Hunden durch Adrenalin wieder Glykosurie hervorzurufen. Und abgesehen von der durch die Schilddrüsenbehandlung bedingten Steigerung des Hungereiweißumsatzes tritt jetzt auch die steigernde Wirkung des Adrenalins auf den Hungereiweißumsatz wieder hervor (wie auch die glykosurische Wirkung).

* * *

Bei pankreaslosen Hunden, bei denen sich die Stoffwechselstörung ganz oder nahezu auf der Höhe befindet, wird durch subcutan oder intraperitoneal appliziertes Adrenalin Zucker- und Stickstoffausscheidung enorm gesteigert. Die Zuckerausscheidung steigt dabei verhältnismäßig viel stärker an, so daß der Quotient D:N Werte bis über 7 erreichen kann. Die Pankreasexstirpation bewirkt neben der bis zum Tode des Tieres andauernden Glykosurie eine enorme Steigerung der Hungereiweißzersetzung.

Wird die Schilddrüse längere Zeit vor der Pankreasexstirpation entfernt, so zeigt der jetzt einsetzende Diabetes folgende Charaktere:

a) Der Hungereiweißumsatz ist gegenüber dem eines gleich großen Hundes nur wenig gesteigert.

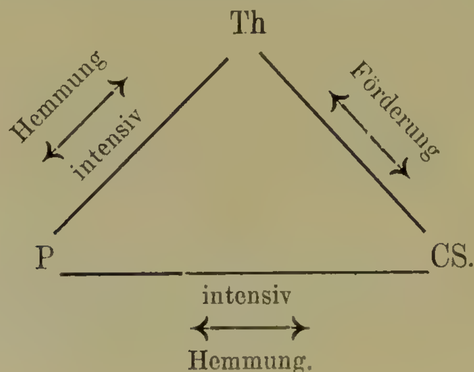
b) Der Quotient D:N ist wesentlich höher als nach Exstirpation des Pankreas allein.

c) Die Körpergewichtsabnahme solcher Tiere ist verhältnismäßig gering.

Werden Schilddrüse und Pankreas gleichzeitig entfernt, so macht sich der Ausfall des Schilddrüsensekretes erst allmählich geltend. Am ersten Tage nach der Operation ist die Hungereiweißzersetzung noch auf der gleichen Höhe wie bei Pankreasexstirpation allein, um späterhin aber abzusinken.

* * *

Diese große Reihe von Tatsachen verlangt zu ihrer Erklärung die Annahme einer innigen Wechselbeziehung der untersuchten Drüsen. Man muß annehmen, daß die Exstirpation einer der Drüsen mit innerer Sekretion zweierlei Wirkung hervorbringt, erstens direkte Wirkungen durch das Ausfallen des spezifischen Sekretes und zweitens indirekte durch Störungen der Wechselbeziehungen zu den anderen Drüsen.



I. Zwischen Th (Thyreoidea) und P (Pankreas) sowie zwischen P und CS (chromaffines System) besteht gegenseitige Hemmung, zwischen Th und CS gegenseitige Förderung. Die Hemmungen sind intensiver als die Förderungen.

II. Ausfall, beziehungsweise Überfunktion der einen Drüse führt zur Überfunktion beziehungsweise Insuffizienz der anderen.

Tatsächlich finden diese Thesen durch die Analyse des experimentellen Pankreasdiabetes eine gute Bestätigung. Die wichtigste Wirkung der Exstirpation des Pankreas ist die direkte, das heißt der Ausfall des spezifischen inneren Sekretes. Dadurch wird der Organismus der Fähigkeit beraubt, den aus dem Verdauungstraktus resorbierten oder im intermediären Stoffwechsel gebildeten Traubenzucker zu verbrennen.

Indirekte Wirkungen erfolgen nun:

a) Durch Ausfall der intensiven Hemmung auf Th. Daraus resultiert eine Überfunktion von Th. Es ist also zu erwarten: Steigerung des Eiweiß- und Fett- und Salzstoffwechsels. Dies trifft tatsächlich zu, wie *Falta, Grote* und *Staehelin* und nach ihnen *Mohr* für den Eiweiß- und Fettumsatz und *Falta* und *Whitney* für den Salzstoffwechsel zeigten.

b) Durch den Wegfall der intensiven Hemmung auf CS. Dadurch Überfunktion von CS mit konsekutiver, übermäßiger und überstürzter Mobilisierung der Kohlehydrate. Die Förderung der Tätigkeit des chromaffinen Systems erfolgt einerseits direkt durch Wegfall der intensiven Hemmung von P nach CS; andrerseits indirekt durch Wegfall der Hemmung von P nach Th; dadurch Verstärkung von Th nach CS, wodurch die Tätigkeit von CS noch mehr verstärkt wird. Daraus erklärt sich die bekannte Intensität des experimentellen Pankreasdiabetes, in dem die fördernden Impulse zur Mobilisierung der Kohlehydrate so mächtig sind, daß sich polymerisiertes Kohlehydrat (Glykogen) überhaupt nicht halten kann oder daß es gar nicht mehr zur Polymerisation kommt. Die beiden in der Theorie des Diabetes einander gegenübergestellten Anschauungen, die von der Störung in der Zuckerverbrennung und die von der Störung in der Glykogenese bestehen nach dieser Vorstellung beide zu Recht, nur daß die erstere auf den Ausfall des Pankreas, die letztere auf die Überfunktion des chromaffinen Systems zurückzuführen ist.

Die indirekten, fördernden und hemmenden gegenseitigen Einflüsse von Drüse zu Drüse vermittelt das sympathische Nervensystem. Die schon erwähnten Untersuchungen *Loewis* zeigen, daß vom Pankreas Hemmungen nach dem sympathischen System ausgehen, nach deren Wegfall dieses übererregbar wird, so daß jetzt spezifisch wirkende Stoffe wie das Adrenalin, in einer Form appliziert, in der sie früher noch unwirksam waren, wirksam werden.

Nun läßt sich zeigen, daß auch durch fortgesetzte Injektionen von Schilddrüsensaft, also durch Vermehrung fördernder Impulse, der gleiche erhöhte Erregungszustand des Sympathikus zustande gebracht wird, wie durch den Wegfall der Hemmung (bei Pankreasexstirpation). Und es gelingt bei normalen wie bei schilddrüsenlosen Hunden durch fortgesetzte Behandlung mit Schilddrüsensaft beziehungsweise Schilddrüsenpräparaten Adrenalinmydriasis zu erzeugen.

Umgekehrt ist anzunehmen, daß nach dem Wegfall der Schilddrüse ein verminderter Erregungszustand im sympathischen System besteht. Tat-

sächlich ist bei schilddrüsenlosen Hunden mit intravenös injizierten kleinen Adrenalindosen keine oder nur eine sehr geringe Blutdrucksteigerung zu erzielen. Ebenso scheint auch die Erregbarkeit des autonomen Systems herabgesetzt zu sein *(Asher)*. In gleicher Weise geht aus den vorliegenden Untersuchungen hervor, daß die glykosurische Wirkung des Zuckerstichs durch einen Erregungszustand im sympathischen System, der zu einer Entladung des chromaffinen Systems führt, zu erklären ist.

Bei der Bedeutung, die nach allen vorliegenden Untersuchungen das Adrenalin im Kohlehydratstoffwechsel verlangt, muß seine Beziehung zum Erregungszustande des gesamten sympathischen Systems noch einmal hervorgehoben werden. Überfunktion des chromaffinen Systems führt zu einem erhöhten Erregungszustand der sympathischen Nerven, Unterfunktion zu einer Verminderung desselben.

Das Schilddrüsensekret hat nicht nur Beziehungen zum sympathischen System, sondern auch zu den autonomen Nerven (zum Beispiel die Herzwirkung auf den Vagus). Es ist als polyvalent zu bezeichnen.

Wie seine fördernde Wirkung auf das sympathische System zu erklären ist, ist unklar. Entweder fördert es die Adrenalinproduktion und führt auf diesem Wege zu einem gesteigerten Erregungszustand des Sympathikus* oder das Schilddrüsensekret (oder ein Bestandteil desselben) wirkt, ohne die Adrenalinproduktion zu steigern, auf das im Kreislauf befindliche Adrenalin sensibilisierend.

Im Gegensatz zu chromaffinem System und Thyreoidea und ihren überwiegenden Beziehungen zum sympathischen System muß angenommen werden, daß das Pankreas in seiner inneren Sekretion von dem autonomen Nerven (Vagus) beherrscht wird, in dem Sinne, daß autonome Nervenfasern die innere Sekretion des Pankreas anregen und daß das innere Sekret ähnliche Beziehungen zu der Gruppe der autonomen Nerven zeigt, wie das Adrenalin zu den sympathischen. Tatsächlich vermag Pilokarpin, das die autonome Innervation fördert und durch Reizung des Vagus zu einer vermehrten Produktion des inneren Sekretes führt, bei geeigneter Dosierung die glykosurische Adrenalinwirkung aufzuheben, während bei schilddrüsenlosen Hunden, bei denen eine relative Hyperfunktion des Pankreas anzunehmen ist, Atropin (durch Verminderung der inneren Sekretion des Pankreas auf dem Wege der Hemmung autonomer Innervation) diese Überfunktion herabsetzt, so daß jetzt Adrenalin wieder glykosurisch wirkt *(Falta)*.

VI. Die Behandlung des Diabetes melitus.

1. Die causale Therapie.

Alle theoretischen Erwägungen über die Pathogenese der diabetischen Stoffwechselstörung weisen darauf hin, daß dieselbe durch eine Beeinträchtigung der Fähigkeit, das Kohlehydratmolekül in normaler Weise zu verbrauchen, gekennzeichnet ist, und aus den experimentell gewonnenen Beobachtungen ist mit Sicherheit abzuleiten, daß der Ausfall einer Wir-

---

* Wie andrerseits die gesteigerte Adrenalinproduktion durch die direkte Wirkung auf die anderen Verzweigungen sekretorischer Fasern der verschiedenen Drüsen die Sekretion derselben anregt.

kung, die im gesunden Organismus vom Pankreas ausgeht, dabei eine Rolle spielt.

Die Aufgabe für eine zielbewußte Therapie ist also klar gestellt. Es muß gelten, aus der Bauchspeicheldrüse ein Präparat herzustellen, das in seiner Wirkung derjenigen des inneren Sekretes des Pankreas gleichkommt. Es muß den experimentellen Diabetes nach Pankreasexstirpation beim Hunde in unzweifelhafter Weise beeinflussen. Natürlich wäre auch schon viel gewonnen, wenn sich ein Mittel auffinden ließe, das die innere Sekretion des Pankreas wirksam anregt.

An Bemühungen in dieser Richtung hat es gewiß nicht gefehlt. Von einem Erfolg aber, der zugleich auch für die Lehre von der pankreatogenen Entstehung der diabetischen Stoffwechselstörung den besten Beweis abgeben würde, hatte man bis dahin nichts gehört, bis in jüngster Zeit *Zülzer* (82) die Mitteilung machen konnte, daß er ein aus Pankreas dargestelltes Präparat sowohl gegenüber der Adrenalinglykosurie wie auch im experimentellen Pankreasdiabetes des Hundes und im genuinen menschlichen Diabetes wirksam gefunden habe.

Um eine Anreicherung ihres inneren Sekretes zu erzielen, hat *Zülzer* die Bauchspeicheldrüse vor der Entnahme aus dem lebenden Tier 1—1$^1/_2$ Stunden lang gestaut. Zudem wurde die Drüse dem Tier auf der Höhe der Verdauung entnommen, in der Erwartung, daß in dem Zustande funktioneller Tätigkeit die Drüse einen höheren Gehalt an wirksamer Substanz aufweisen müsse.

Das zerkleinerte Organ wurde durch Erhitzen vom Eiweiß befreit und dadurch entgiftet. Das eiweißfreie Filtrat gibt beim Eindampfen den wirksamen Pankreasextrakt, der bei intravenösen Injektionen schon in geringer Menge die glykosurische Wirkung des Adrenalins verhindert (0·2 *g* genügen, um die Wirkung von 1 *mg* Adrenalin zu neutralisieren).

Von den Versuchen am diabetischen pankreaslosen Hunde ist nur einer recht überzeugend. Der Hund, der bis dahin stets Harn mit 4$^1/_2$ bis 8% Zucker ausgeschieden hatte, entleerte nach der Injektion einen solchen von 1·1% (allerdings unter gleichzeitiger starker Harnflut) und dann noch eine Probe mit 2·2%. Ein zweites Versuchstier schied während der Applikation des Pankreasextraktes durchschnittlich täglich 19 *g* Zucker aus, nachdem die Ausscheidung in der Vorperiode 28·6 *g* Zucker betragen hatte.

Die Beobachtungen über die Wirkung des *Zülzer*schen Pankreasextraktes auf die Zuckerausscheidung beim menschlichen Diabetes sind noch wenig zahlreich. Sie sind deshalb nicht ganz eindeutig, weil infolge der Injektion mehrfach Schüttelfrost und Fieber aufgetreten ist und dadurch die Speiseaufnahme der Kranken, von der die Zuckerausscheidung doch in hohem Maße abhängig ist, alteriert wurde. Immerhin ist in sämtlichen (fünf) Fällen eine Verminderung der Zuckerausscheidung eingetreten, vielfach erst am nächsten und übernächsten Tage und mehrere Tage anhaltend. Daß trotz der Fiebertemperaturen die Aceton- und Acetessigsäureausscheidung gleichzeitig — gelegentlich bis zum vollkommenen Verschwinden — herabging, spricht in hohem Maße für eine tatsächliche günstige Beeinflussung des Zuckerverbrauchs im Organismus durch das verabreichte Präparat.

So berechtigen diese ersten erfolgreichen Versuche einer spezifischen Beeinflussung der diabetischen Stoffwechselstörung zu der Erwartung, daß

auf diesem Wege eine wirksame Diabetestherapie noch gefunden werden wird. Zunächst stehen die Art der Applikation, bei welcher der Pankreasextrakt allein wirksam ist (intravenöse Injektion), die Nebenwirkungen und die Zersetzlichkeit des Präparates, das sehr rasch an Wirksamkeit einbüßen soll, seiner allgemeinen Verwendung noch entgegen.

* * *

Auf einem anderen Wege haben englische Autoren versucht, das wirksame Prinzip, das in der inneren Sekretion des Pankreas enthalten ist, für die Diabetestherapie nutzbar zu machen [*Moore, Edie* und *Abram* (89)]. Sie gehen von der Voraussetzung aus, daß das Sekretin (Extrakt aus der Dünndarmschleimhaut), wie es die Produktion von Pankreassaft steigert, auch die innere Sekretion der Bauchspeicheldrüse anregt, und behandelten deshalb Zuckerkranke mit einem aus der Duodenalschleimhaut von Schweinen durch Extraktion mit Säuren dargestellten Extrakt, angeblich mit gutem Erfolg. Der Harn der Patienten wurde nach ein- bis zweimonatlicher Darreichung zuckerfrei.

Ich bin bei analogen Versuchen nicht so glücklich gewesen und habe bei vier Zuckerkranken, freilich sämtlich der schweren Form der Krankheit angehörend, eine von der Diät unabhängige Herabsetzung der Zuckerausscheidung trotz drei- bis viermonatlicher ununterbrochener Behandlung nicht feststellen können. Die Patienten nahmen in dieser Zeit täglich zwei bis drei komprimierte Tabletten, deren jede $^1/_2$ *g* des gepulverten Trockenrückstandes eines wässerigen enteiweißten Extraktes aus der Duodenalschleimhaut von Schweinen oder Kälbern enthielt. Die Extrakte waren zum Teil mit, zum Teil ohne Salzsäure hergestellt, ohne daß dadurch eine Verschiedenheit in der Wirksamkeit hervorgerufen worden wäre.*

Ebensowenig konnten Andere [*Bainbridge* und *Beddard, Foster* (90)] die Wirksamkeit des Sekretins gegenüber dem menschlichen Diabetes bestätigen.

* * *

Schließlich verdienen hier noch die Versuche Erwähnung, durch medikamentöse Mittel eine Anregung der Pankreasfunktion zu erzielen.

Man muß annehmen, daß die innere Sekretion des Pankreas von der Innervation des autonomen Nerven abhängig ist. Dann muß Reizung des N. Vagus, der der autonomen Versorgung der Drüse vorsteht, der glykosurischen Wirkung entgegen arbeiten, die das Adrenalin (durch gesteigerte Mobilisierung von Kohlehydraten) entfaltet. Tatsächlich konnten *Falta, Eppinger* und *Rudinger* zeigen, daß sich durch die gleichzeitige Injektion von Pilocarpin, das eine vagotrope Wirkung besitzt, die Adrenalinglykosurie bei Hunden vermeiden läßt, und es liegt nahe, diese Wirkung durch eine Steigerung der inneren Sekretion des Pankreas vermittelt anzunehmen.

Leider hatte Pilocarpininjektion bei Diabetikern aber nur vorübergehenden oder überhaupt keinen Erfolg hinsichtlich der Zuckerausscheidung. In einzelnen Fällen trat sogar eine wesentliche Steigerung auf.

* * *

* Für die sorgfältige Herstellung und Überlassung des Präparates bin ich der Firma Kalle & Co. (Biebrich) zu Dank verpflichtet.

2. Die diätetische Therapie.

So lange keine empirisch gefundene medikamentöse Behandlung und keine die Pathogenese berücksichtigende spezifische Therapie der diabetischen Stoffwechselstörung bekannt ist, behält die Diät in der Behandlung der Zuckerkrankheit die herrschende Stellung.

Wenn davon jetzt die Rede sein soll, so gilt es nicht, die Details der Diätbehandlung der Zuckerkrankheit hier vorzubringen. Dieselben sind in dem schon erwähnten Vortrag von *Naunyn* in diesem Werke mit der nötigen Berücksichtigung der einzelnen Formen der Krankheit ausführlich behandelt.

Vielmehr sei die Aufgabe die, die maßgebenden Gesichtspunkte bei einer Behandlung der diabetischen Stoffwechselstörung mittelst diätetischer Maßnahmen durchzusprechen und ihre Berechtigung und ihre Erfolge darzutun. Da es sich also nicht um Vorschriften für den einzelnen Fall, sondern um allgemeine Erörterungen der prinzipiellen diätetischen Maßnahmen gegenüber der diabetischen Stoffwechselstörung handelt, so hat Vieles von dem nachstehend Besprochenen nur auf Fälle, wo die diabetische Stoffwechselstörung in großer Intensität besteht, praktischen Bezug. Nur die schwersten Fälle verlangen, bei der Durchführung diätetischer Maßnahmen den theoretischen Erwägungen bis zur letzten Konsequenz zu folgen.

Darin liegt aber auch der Wert der theoretischen Begründung und der wissenschaftlichen Erkenntnis der in Betracht kommenden Momente: daß sie den Arzt zu einer viel konsequenteren Verfolgung des eingeschlagenen Weges auffordern und befähigen. Und dies kommt denjenigen seiner Zuckerkranken, die es am meisten bedürfen, den schweren Fällen, wieder zugute.

Das Ziel, das die diätetische Diabetestherapie bisher — vielleicht zu ausschließlich — verfolgt hat, ist die Einschränkung und Beseitigung der Zuckerausscheidung.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß längeres Verweilen im aglykosurischen Zustande beim einzelnen Zuckerkranken die Toleranz gegenüber Kohlehydraten wieder wachsen läßt. Die darin zum Ausdruck kommende wirkliche Besserung der diabetischen Stoffwechselstörung zu erreichen, ist die ausgesprochene Absicht, wenn wir durch geeignete diätetische Maßnahmen die Zuckerausscheidung bei unseren Kranken bekämpfen.

Man war lange Zeit der Meinung, daß allein durch eine auf diesen Punkt, auf die Beseitigung der Zuckerausscheidung, gerichtete Diät eine Besserung der diabetischen Stoffwechselstörung zu erzielen sei.

In zunehmendem Maße gewinnt aber neuerdings die Überzeugung an Boden, daß in der Ernährung der Zuckerkranken noch ein zweites Moment, vielleicht in manchen Fällen in höherem Maße als die nur die Zuckerausscheidung berücksichtigende Diät, auf den Verlauf der Zuckerkrankheit und speziell der schweren Fälle günstigen Einfluß hat, das ist die chronische Unterernährung.

Über ihren Wert liegen genügende praktische Erfahrungen vor. Ihre Berechtigung läßt sich auch theoretisch begründen, wenn auch nicht so einfach wie die der systematischen Bestrebungen, die Zuckerausscheidung zu beseitigen.

Bei diesen handelt es sich ja auch nicht, wie man wohl meinen könnte, nur darum, den von dem ausgeschiedenen Harnzucker repräsentierten Energieverlust dem Kranken zu ersparen. Das ist höchstens ein — gewiß sehr erwünschter — Nebenzweck. Die Besserung der Toleranz ist aber das Hauptziel, das um so ernster ins Auge gefaßt werden muß, als die Erfahrung doch immer wieder lehrt, daß bei allen schweren Diabetikern die Toleranz die Neigung hat, zu sinken, so lange dauernd größere Zuckermengen im Harn ausgeschieden werden.

Man bezeichnet es gewöhnlich als einen Erfolg der Schonung, wenn die Intensität der diabetischen Stoffwechselstörung bei rationeller praktischer Beeinflussung des Falles durch Kohlehydratentziehung sich verringert, und man zitiert das *Hofmann*sche Gesetz, das besagt, daß durch Schonung einer erkrankten Funktion diese gebessert wird.

Ob diese Auffassung richtig ist, soll hier nicht geprüft werden.

Tatsächlich bessert sich bei vielen Zuckerkranken die Intensität der Krankheit unter dem Einfluß verständiger Diätvorschriften oft schon, ohne daß der Harn jemals zuckerfrei geworden. Auch so verliert in vielen Fällen die Krankheit ihren gefährlichen, progressiven Charakter, und wenn man eine Bilanz zieht zwischen dem ausgeschiedenen Harnzucker und dem Zuckerwert der Nahrung (nach *Falta* Kohlehydrat + 5 N, das heißt die Kohlehydrate der Nahrung, vermehrt um den Eiweißzucker, der im Maximum die fünffache Höhe des Harnstickstoffes betragen kann), so kann man keineswegs immer feststellen, daß mehr Zucker als früher im Organismus verbraucht wird. Darin müßte sich aber doch die Besserung der geschonten Funktion äußern.

Es ist deshalb auch zu erwägen, ob nicht der Fortfall gewisser in der Nahrungszufuhr gelegener Wirkungen auf die Zuckerbildung das Ausschlaggebende ist, wenn durch diätetische Maßnahmen der Verlauf der Krankheit günstig beeinflußt wird.

In diesem Sinne ist die Einschränkung der gesamten Nahrungszufuhr in schweren Fällen wirksamer als die ausschließlich auf die Verminderung der Zuckerausscheidung im Harn gerichteten Diätvorschriften.

Bei der Verordnung der diätetischen Maßnahmen, die auf die Beseitigung der Glykosurie gerichtet sind, ist man früher stets der Trennung der Speisen in „erlaubte“ und „verbotene“ begegnet. Jetzt wird allgemein anerkannt, daß diese Bezeichnungen nicht absolut zu verstehen sind, daß speziell auch die erlaubten Speisen nicht in jeder, sondern nur in einer für den einzelnen Fall erst noch zu bestimmenden Menge erlaubt sind.

Deshalb sollte bei jeder Diätfestsetzung für einen Zuckerkranken nicht zuerst das „Qualitative“, sondern das „Quantitative“ zur Sprache kommen und vor allem die Eiweißration, die in der täglichen Kost enthalten sein soll, auf ein normales Maß — wenn es sich um einen leichten oder mittelschweren Fall handelt — und auf ein mehr oder weniger darunter liegendes Maß, wenn es sich um einen Fall der schweren Form handelt, beschränkt werden.

Es kann auch für die leichten Fälle von Diabetes nicht ernst genug empfohlen werden, ihre Eiweißzufuhr von vornherein zu kontrollieren. Der Hunger und die in der Bezeichnung „erlaubt“ liegende Aufforderung zu reichlichem Genuß hat die Kranken meistens veranlaßt, große Mengen von Fleisch, Eiern und Käse etc. gewohnheitsmäßig zu sich zu nehmen und man

begegnet häufig N-Werten im Harn, die 24—30 *g* betragen selbst dann, wenn die Kranken nur „erlaubte“ Speisen genießen.

Da ist es die erste Aufgabe, die Eiweißzufuhr in der täglichen Kost zu reduzieren, was am besten schrittweise geschieht, wenn es sich um die Notwendigkeit handelt, große Abstriche zu machen.

Je nach der Schwere des Falles und nach der Konstitution des Patienten ist die Eiweißration auf 130—100 *g* einzuschränken, auch in den leichten Fällen, was nochmals hervorgehoben werden soll.

Dann kommt als zweite Aufgabe die Einschränkung der Kohlehydrate in dem Umfange, als es in dem betreffenden Falle für die Verminderung, oder, wenn sie erreichbar ist, für die Beseitigung der Zuckerausscheidung erforderlich erscheint.

Auch die Kohlehydrateinschränkung und -Entziehung erfolgt am besten nur allmählich und nicht auf einmal. Um diejenigen Quantitäten zu bestimmen, die der Kranke fortgesetzt ohne Schaden hinsichtlich seiner Zuckerausscheidung nehmen kann, sind brüske Reduktionen, etwa von 500 auf 100 *g* oder noch weniger, wie sie früher zu sogenannten „Toleranzbestimmungen“ verwendet wurden, nicht geeignet.

Mancher Kranke ist noch nicht zuckerfrei, wenn er nur einen oder zwei Tage lang seine Kohlehydratzufuhr in dieser Weise beschränkt hat; aber er wird zuckerfrei, wenn er erst eine Woche oder einen ganzen Monat lang größere Kohlehydratmengen zu sich zu nehmen vermeidet.

Bei einem anderen wird auch im Laufe der Zeit bei dieser Kohlehydratration die Zuckerausscheidung nicht mehr geringer. Sie verschwindet aber alsbald vollständig, wenn er — bei der gleichen Kohlehydratmenge — jetzt seine Eiweißration einschränkt.

Deshalb haben solche schematische Toleranzbestimmungen keinen Zweck und bei allen schwereren Fällen unterbleiben sie besser, weil die dabei oft vorkommenden brüsken Kohlehydratentziehungen die bekannte Gefahr, die in der Acidose liegt, mit sich bringen.

Daß die Kost von vornherein einen, auch unter Berücksichtigung des Energieverlustes durch den Harnzucker, genügenden Kalorienwert haben muß (ca. 35—30 pro Kilogramm Körpergewicht), ist selbstverständlich. Durch einen entsprechenden Gehalt an Fett und durch jeweilige Fettzulagen jedesmal, wenn ein Abstrich an Kohlehydraten gemacht wird, ist diese Forderung leicht zu erfüllen.

a) Die verschiedenen Kohlehydrate.

Bei Verwendung der Kohlehydrate in der Kostverordnung des Diabetikers ist es nicht ohne Bedeutung, welches Kohlehydrat man wählt; der Traubenzucker selbst sollte unter allen Umständen vermieden werden. Von den übrigen Monosacchariden wird die Galaktose fast noch schlechter vertragen als die Glykose, aber die Lävulose in den meisten Fällen entschieden besser.

Die Entdeckung *Minkowskis,* daß selbst beim pankreaslosen Hunde Lävulose noch Glykogenansatz hervorruft, ist neuerdings durch die Feststellung erweitert worden, daß der gesteigerte Eiweißumsatz des pankreasdiabetischen Tieres durch Lävulose fast zur Norm herabgedrückt werden kann [*Falta* und *Eppinger* (91)]. Daraus geht hervor, daß sie tatsächlich auch im diabetischen Organismus verbraucht wird, was auch aus der

Kontrolle des respiratorischen Stoffwechsels schon geschlossen werden mußte [*Weintraud* und *Laves* (92)]. Anderseits gibt es schwere Fälle von Diabetes, welche nach Verabreichung von Lävulose eine genau damit übereinstimmende Vermehrung der Glykoseausscheiduug bekommen oder bei denen bei beständiger Zufuhr bestimmter Lävulosemengen allmählich immer mehr Dextrose im Urin erscheint, bis die ganze als Lävulose gereichte Zuckermenge als Dextrose ausgeschieden wird *(Socin)*. Ja, es liegen Beobachtungen vor, wo eine einmalige Lävulosezulage die Zuckerausscheidung in den nächsten Tagen beträchtlich über die Zulage hinaus gesteigert hat [*Stäubli, Falta* und *Gigon* (93)].

Von den Disacchariden eignen sich Maltose und Saccharose ganz schlecht zur Diabetesbehandlung. Bei Verabreichung am Menschen wie bei den Versuchen am pankreasdiabetischen Tier vermehren sie die Dextroseausscheidung im Harn stark. Auch beim gesunden Kaninchen lassen sie bei intravenöser Injektion noch leichter als Dextrose Zucker in den Harn übertreten *(Pavy)*.

Die Laktose unterscheidet sich von ihnen sicher. Von vielen leichten und mittelschweren Diabetikern wird sie besser vertragen als der Traubenzucker. Von vornherein kann man es aber von keinem Diabetiker wissen, ob reichlicher Genuß von Milch deshalb für ihn zuträglich ist. In einzelnen Fällen ist auch schon eine überaus große Empfindlichkeit gegenüber dem darin enthaltenen Milchzucker beobachtet worden [*Falta* (91)].

Möglicherweise spielt das Fehlen der Laktase, über deren wechselvolles Vorkommen *Weinland* so wichtige Aufschlüsse gegeben hat, und deren Anwesenheit für die Spaltung des Milchzuckers erforderlich ist, dabei eine ausschlaggebende Rolle.

Mehr als alle anderen Kohlehydrate interessieren die Polysaccharide in der Kostverordnung des Zuckerkranken. Die Speisen, die sonst aus Mehl hergestellt werden, entbehrt der Kranke bekanntlich am meisten. Es ist deshalb in hohem Maße dankenswert, daß neuerdings genauere Erhebungen darüber gemacht wurden, ob die einzelnen Mehlsorten einen verschiedenen Einfluß auf die Glykosurie hätten. In ihren Superpositionsversuchen konnten *Falta* und *Gigon* aber keinen Unterschied zwischen Weizen- und Hafermehl konstatieren. Auch beim pankreaslosen Hunde sollen sich beide gleich verhalten. Daß gelegentlich die Zuckerkurve nach Superposition von Hafermehl einen ähnlichen gestreckten Verlauf wie nach Lävulosezufuhr gezeigt hat *(Falta)*, kann nicht als etwas dem Hafer eigentümliches anerkannt werden. Es wird auch bei einmaliger Zulage größerer Mengen von Brot aus Weizenmehl beobachtet *(Weintraud* und *Laves)*, wenn sie nach vorausgegangener ganz strenger Kost erfolgt.

Über das Inulin, das Polysaccharid der Lävulose, das von jeher für Diabetiker für geeigneter als das Amylum gehalten wurde, liegen neuere Erfahrungen außer von *Gigon* nicht vor. Auch in diesen Untersuchungen ergab sich, daß es dieselben Vorzüge vor dem gewöhnlichen Mehl hat, wie die Lävulose vor der Dextrose.

Die Knollen und Wurzeln, die vorwiegend Inulin enthalten (Helianthus tuberosus [Topinambur], Stachis, Schwarzwurzeln, Zichorie, Artischocken), verdienen also in dem Kostzettel des Diabetikers noch die Aufmerksamkeit, die *Külz* und vor ihm schon *Bouchardat* ihnen geschenkt hat. Nur müßte noch sicherer festgestellt werden, ob die Ausnützung des Inulins im Darm-

kanal einigermaßen so gut ist wie diejenige der gewöhnlichen Amylumsorten. Das wird von beachtenswerter Seite stark bezweifelt [*Lafayette*, *B. Mendel* (94)].

Die gleichen Zweifel sind noch zu beseitigen, ehe man die Empfehlung komplexer Polysaccharide, die bei der hydrolytischen Spaltung Mannose, Pentose, Galaktose, Methylenpentose etc. liefern, für die Diabetikerdiät akzeptieren kann. Das im isländischen Moos (Cetraria islandica) und anderen Flechtenarten enthaltene Lichenin, aus dem beim Kochen mit verdünnter Säure Dextrose zu gewinnen ist, wurde schon von *Cantani* und *Külz* bei der Ernährung von Zuckerkranken verwendet und neuerdings wurde von *Poulsson* wieder die Wahrscheinlichkeit ausgesprochen, daß es im Organismus des Menschen zerlegt und ausgenützt wird. Das setzt voraus, daß die Verdauungsenzyme ebenso darauf einzuwirken vermögen, wie heiße Mineralsäuren es tun. *Nilson* hat aber bei darauf gerichteten Untersuchungen unter der Einwirkung von amylolytisch wirksamem Speichel, Magensaft, Bauchspeichelextrakt und verdünntem Alkali auf Lichenin und auf gepulverte Flechten keinen Zucker entstehen sehen und ebensowenig *Brown* bei der Verfütterung dieser Flechten und ihrer Abkömmlinge beim Kaninchen Glykogenbildung.

Nur bei der Verwendung von Enzymen vegetabilischen Ursprungs (Takadiastase, Inulase, Malzdiastase) sind bis jetzt positive Resultate gewonnen worden. Dementsprechend haben auch Ausnützungsversuche mit Extrakten von isländischem Moos und mit Agar-Agar, das hauptsächlich Pentosane und Galaktosane enthält, beim Hunde und beim Menschen ganz unbefriedigende Ergebnisse gehabt. Und der wirkliche Nährwert dieser so schwer verdaulichen und dabei so leicht vergärenden Stoffe ist deshalb sehr fraglich. Es beweist also nichts, wenn Diabetiker mit Flechtenbrot ernährt, dadurch keine vermehrte Zuckerausscheidung bekamen *(Poulsson)*.

Um so mehr muß es deshalb unser Interesse in Anspruch nehmen, wenn auf der Basis überaus gründlicher Untersuchungen und unter augenscheinlichen Bemühungen, Versuchsfehler und damit Trugschlüsse zu vermeiden, *A. Schmidt* und *Lorisch* (95) zu der Empfehlung eines löslichen Cellulosepräparates für die Diabetesbehandlung schreiten.

Sie hatten zunächst feststellen können, daß beim Durchgang durch den Verdauungstrakt die Cellulose unserer gewöhnlichen vegetabilischen Nahrungsmittel in beträchtlicher Menge aus dem Darmkanal verschwindet, ohne daß ihre Auflösung ausschließlich mit den fermentativen Einwirkungen, denen sie im Darm ausgesetzt war, erklärt werden konnte. Bei der Verabreichung von Cellulose in Form von präpariertem Weißkraut fanden sie bei schweren Diabetikern, trotzdem sie eine Resorption von ca. 75% der Substanz annehmen mußten, keine Vermehrung der Zuckerausscheidung. Inzwischen ist auf ihre Veranlassung ein besser genießbares hemicellulosereiches Präparat in der „Diacellose" in den Handel gebracht worden, von dem die genannten Autoren in Ausnützungsversuchen feststellten, daß es bei Verabreichung in großen Mengen (80—110 *g*) im Mittel zu 59·4% (25·6—72·5%), bei kleinen Dosen (von 50 *g* pro Tag) durchschnittlich zu 74·5% ausgenützt wird.

Diese zu 68% aus Galaktan bestehende Agarhemicellulose soll bei ihrer Resorption im diabetischen Organismus keine Vermehrung der Zuckerausscheidung hervorrufen, während nach den bisherigen Versuchen

von *Bauer, Brosch* u. a. Galaktose doch zuckervermehrend wirkt. Den Verdacht, daß die Cellulose vor ihrer Resorption schon im Darmkanal durch die Bakterienwirkung in flüchtige Fettsäuren und Gase aufgespalten wird, glauben *Schmidt* und *Lorisch* durch Respirationsversuche zurückweisen zu können, bei denen in der dritten und vierten Stunde nach Verabreichung von Diacellose der respiratorische Quotient deutlich anstieg. Darin kann ein Zeichen dafür erblickt werden, daß tatsächlich ein Kohlehydratkomplex in die Verbrennung hineingezogen wurde, dessen fermentative Aufspaltung kann aber innerhalb des Darmkanals erfolgt sein. Und daß gleichzeitig, wie aus den anderen Versuchsreihen hervorgeht, die Azetonausscheidung in der Diacelloseperiode ansteigt, läßt uns das sonst so erwünschte Versuchsergebnis noch mit einem Fragezeichen versehen.

b) Das Eiweiß.

Seitdem unter dem Einfluß der *Naunyn*schen Schule die Bedeutung des Eiweißes in der Kost des Diabetikers als eines Faktors, der wie die Zufuhr der Kohlehydrate quantitativ geregelt werden müsse, anerkannt worden war, ist die Wirkung der verschiedenen Eiweißsubstanzen auf die Zuckerausscheidung in vielen Stoffwechselversuchen gründlich studiert worden.

Die klinischen Untersuchungen zu dieser Frage gehören zum wertvollsten, was am Krankenbette für die Pathologie des Diabetes gewonnen worden ist, und sie haben zahlreiche theoretisch wichtige Aufschlüsse gegeben.

Für die Praxis der Diabetesdiät haben sie aber an den aus der Erfahrung gewonnenen Grundsätzen nichts geändert, ihnen auch nichts Wesentliches zugefügt: die Eiweißzufuhr ist quantitativ zu kontrollieren, die normale Eiweißration soll nie wesentlich überschritten werden und muß im allgemeinen um so kleiner ausfallen, je schwerer der Fall von Diabetes liegt.

Die Arbeiten, die hierher gehören, zerfallen in zwei große Reihen. In der einen wurde untersucht, ob die Größe der Zuckerausscheidung beim Diabetiker von der Beschaffenheit der in der Nahrung vorwiegenden Eiweißspeise abhängig ist. Es wurden die verschiedensten eiweißhaltigen Gewebe, wie Fleisch, Pankreas, Thymus, Leber, dann auch Leim, Käse, Milch, Tropon, Roborat etc. zur Untersuchung herangezogen und in ihrer Wirkung auf die Zuckerausscheidung verglichen.

Andere Untersucher prüften den Einfluß verschiedener reiner Eiweißkörper, wie Casein, Ovalbumin (roh und gekocht), Serumalbumin, Blutglobulin. Sie ließen die einzelnen Eiweißkörper sich gegenseitig in der Kost ablösen oder fügten größere Mengen derselben als einmalige Zulage zu einer sonst gleichen Kost zu (Superpositionsversuche).

Die Resultate der zahlreichen Versuche widersprechen sich in manchen Einzelheiten. Bei den überaus exakten Stoffwechseluntersuchungen von *Therman* ergab sich bei Käse regelmäßig die größte Zuckerausscheidung und bei Fleisch und Eiern abnehmend kleinere Mengen. Auch *Lüthje* hatte bei Casein die größten Zuckermengen gesehen und danach bei Pankreasdarreichung, dann folgte Fleisch, Eiereiweiß und Thymus.

Ebenso ordnete *Bendix* die Speisen nach seinen Versuchen hinsichtlich der zuckergebenden Wirkung: Casein, Ovalbumin, Leim, und in den

Versuchen, bei denen das animalische Eiweiß mit pflanzlichen verglichen wurde, rief das erstere (Milcheiweiß, Fleisch) immer stärkere Zuckerausscheidung hervor als das letztere [(*Roborat*), (*Schumann-Leclerq*, *Mohr*) (96)].

Ein Verständnis für dieses verschiedene, durch den Aufbau aus verschiedenartigen Bausteinen nicht befriedigend aufgeklärte Verhalten der einzelnen Eiweißkörper haben die schönen Versuchsreihen *Faltas* angebahnt, der zuerst von einer ganzen Anzahl reiner Eiweißkörper den zeitlichen Ablauf ihrer Zersetzung beim Gesunden aus dem Verlauf der Stickstoffkurven nach ihrer einmaligen Verabreichung feststellte und bei der späteren Wiederholung solcher Versuche an Diabetikern die Beobachtung machen konnte, daß die Schnelligkeit, mit der die untersuchten Eiweißkörper in die Zersetzung einbezogen worden, maßgebend ist für den Umfang, in dem ihre Verabreichung beim Diabetiker die Zuckerausscheidung vermehrt.

Es ist leicht einzusehen, daß der Organismus den aus dem Eiweiß hervorgehenden Zucker um so besser verwerten kann, je langsamer, je allmählicher die Abspaltung eines N-freien kohlehydratartigen Komplexes aus dem mit der Nahrung verabreichten Eiweiß erfolgt. Und deshalb wird man, mit *Falta,* gewiß einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Ablauf der Zersetzung der verschiedenen Eiweißkörper und der Größe der Zuckerausscheidung, die sie hervorrufen, annehmen. Vor allem spricht das so verschiedene Verhalten des genuinen und des koagulierten Eiereiweißes, die stofflich einander doch ganz gleich sind, für diese Auffassung. Daß das Eiereiweiß durch die Koagulation so viel rascher zersetzlich wird, ist der Grund, weshalb seine zuckervermehrende Wirkung beim Diabetiker die des ungekochten Eiweißes sehr stark übertrifft.

Daß es sich bei stärkerer Zuckerausscheidung nach der Verabreichung der rascher zersetzlichen Eiweißkörper wirklich um eine Überschwemmung der Zirkulation mit Eiweißzucker handelt, der aus dem jeweilig verabreichten Eiweiß selbst hervorgegangen ist, kann nun aber nicht als ausgemacht gelten. Die rasche Zersetzlichkeit ist doch nur der Ausdruck einer Abwehrmaßnahme der Zelle gegenüber dem für ihren Aufbau nicht verwertbaren, ihr zufließenden Eiweißmolekül und man kann sich auch vorstellen, daß die in dieser Weise zur Tätigkeit aufgeforderten Zellen, wenn sie zugleich die Stätte der Zuckerbildung sind, mit einer gesteigerten Zuckerbildung reagieren, womit gesagt sein soll, daß der entstehende Zucker nicht einfach, katabolisch, aus dem zugeführten Eiweiß hervorgegangen zu sein braucht, sondern vielmehr von der Protoplasmazelle geliefert wird, die sich gleichzeitig dabei mit stickstofffreien Teilen irgendwelcher Nahrungsmoleküle regeneriert.

So interessant alle diese Aufschlüsse über das wechselnde Verhalten der verschiedenen Arten des Nahrungseiweißes sind, einen wesentlichen Einfluß auf die Gestalt des diabetischen Küchenzettels können sie schon deshalb nicht gewinnen, weil in demselben nach unserer Meinung das Eiweiß in der Menge, in der es in all diesen Versuchen gereicht worden ist, gar nicht enthalten sein soll. Es schränkt aber auch ferner dies ihre praktische Bedeutung ein, daß die Unterschiede im Verhalten der einzelnen Eiweißkörper nur bei leichten bis mittelschweren Fällen von Diabetes hervortreten, während bei den schweren Fällen von Zuckerkrankheit alle untersuchten Eiweißkörper die Zuckerausscheidung ungefähr in

gleichem Umfange steigern. Immerhin könnte gerade hier aus den neuen Hinweisen Nutzen gezogen werden und an Stelle der ausschließlichen Zufuhr von Eiweiß in Form von Fleisch und Käse, wie man es bisher beliebt hat, die vegetabilischen Eiweißkörper mehr herangezogen werden. Auf Grund seiner praktischen Erfahrungen hat *Kolisch* (97) dies seit längerer Zeit schon empfohlen.

Die Beobachtung, daß bei allen schweren Formen des Diabetes die Zuckerausscheidung bei reichlichem Eiweißgehalt der Kost größer ausfällt, ist alt und hat *Naunyn* schon immer eine quantitative Beschränkung der Eiweißration empfehlen lassen. Die Notwendigkeit, bei schweren Fällen von Diabetes nach vollkommener Kohlehydratentziehung außerdem eine starke Einschränkung des Eiweißes in der Kost vorzunehmen, wenn sie zuckerfrei werden sollen, ist im Laufe der Zeit allgemein anerkannt worden.

Von dem Vorteil, den eine gewisse, natürlich nicht zu weit gehende Beschränkung des Eiweißes bei der Behandlung leichter Fälle von Diabetes gewährt, wird leider noch nicht genügend Gebrauch gemacht. Die Forderung lautet: Bei allen, nicht nur bei den schweren Zuckerkranken soll die Eiweißzufuhr überwacht und von vornherein auf ein normales Maß von 100—120 *g* in der Tagesration reduziert werden und bei schweren Fällen, je nach der Lage des Falles, noch weiter.

Diese Forderung, die aus praktischen Erfahrungen abgeleitet ist, wird sich theoretisch am besten mit der spezifisch dynamischen, den Gesamtumsatz steigernden Wirkung des Eiweißes motivieren lassen, wenigstens möchte ich nicht dafür eintreten, daß man sie schlechthin mit dem „Zuckerwert“ des Eiweißes begründet.

Die Größe dieses „Zuckerwertes“, das heißt des Umfanges, in welchem im Organismus Zucker aus Eiweiß hervorgehen kann, ist, wie oben ausgeführt wurde, nicht durch rein chemische Betrachtungen und ebenso wenig durch biologische Versuche übereinstimmend festzustellen gewesen; die Leistung, die das Eiweiß in der Wärmeökonomie des Körpers entfalten kann, ist vielmehr als der brauchbarste Maßstab für seinen Zuckerwert erkannt worden, der sich danach auf 5 *g* Zucker für 1 *g* Stickstoff berechnet (siehe pag. 170).

Trotzdem scheint es mir für die Beurteilung der diabetischen Stoffwechselstörung nicht zulässig, unter Zugrundelegung dieser Zahl einen „Zuckerwert der Nahrung“ aufzustellen und aus seinem Verhältnis zu der Menge des ausgeschiedenen Zuckers den Grad der Stoffwechselstörung zu beurteilen *(Falta)*.

Der Zuckerwert der Nahrung, gleich der Menge der Kohlehydrate (KH) plus dem Eiweißzucker (5 N) kommt selbstverständlich als Material für die Zuckerbildung, zu der der Organismus befähigt ist, in Betracht; welcher Teil der davon repräsentierten Energiemenge als Zucker wieder ausgeschieden wird, hängt aber nicht ausschließlich von der die diabetische Stoffwechselstörung ausmachenden Unfähigkeit ab, den Zucker zu verbrauchen, sondern es kommt sicher dabei auch auf den jeweiligen Gesamtenergieumsatz an, der anders ausfallen wird, wenn die von dem Zuckerwert der Nahrung dargestellte Energiemenge vorwiegend in Kohle-

hydratcalorien und anders, wenn sie vorwiegend in Eiweißcalorien dem Organismus zugeführt wird.

Nach den in den früheren Kapiteln dargelegten Anschauungen wird man außerdem ungern ein Verhältnis wie das hier zwischen Zuckerwert der Nahrung und Harnzucker aufgestellte zur Beurteilung von Stoffwechselvorgängen heranziehen, wenn dasselbe so ausschließlich aus einer katabolischen Betrachtungsweise der Stoffwechselvorgänge abgeleitet ist.

Einer solchen Betrachtungsweise entspringt es auch, wenn neuerdings von „Kohlehydrat- und Eiweißempfindlichkeit" der Zuckerkranken gesprochen wird und auf Grund systematischer Versuche über den Einfluß von Eiweiß- und von Kohlehydratzulagen auf die diabetische Glykosurie es als etwas Charakteristisches für manche schwere Fälle hingestellt wird, daß die Eiweißempfindlichkeit bei ihnen größer sei als die Kohlehydratempfindlichkeit; will sagen, daß sie bei einer Zulage von Eiweiß zu ihrer gewöhnlichen Kost mehr Zucker ausscheiden als bei einer entsprechenden Zulage von Kohlehydraten.

Es läßt sich aus theoretischen Gründen beanstanden, den Eiweißzucker und den Kohlehydratzucker der Nahrung in dieser Weise als ganz gleichwertig und nur einem katabolischen Stoffwechsel unterworfen in Parallele zu setzen. Aber es besteht namentlich die Gefahr, daß auf Grund solcher Beobachtungen, nach denen selbst bei schwerem Diabetes einmalige Kohlehydratzulagen relativ unbedeutenden Einfluß auf die Zuckerausscheidung geäußert haben, in der Praxis die absolut notwendige Kohlehydrateinschränkung vernachlässigt werden könnte.

Daß selbst bei ganz schweren Diabetesfällen, sobald nach lange fortgesetzter strenger Diät eine einmalige größere Kohlehydratzulage gemacht wird, nur ein Teil davon als Zucker im Harn erscheint, ist früher schon beobachtet worden und läßt sich ohne weiteres damit erklären, daß der Organismus an Kohlehydrat verarmt ist und das Bedürfnis hat, nicht nur in Form von Glykogen Kohlehydrat zu stapeln, sondern auch anderen sonst mit Kohlehydratmolekülen vereinigten Protoplasmabestandteilen ihren eingebüßten Besitz wieder zu ersetzen. Dazu wird das Kohlehydrat verwandt, das nicht im Urin erscheint. Demgemäß steigt der respiratorische Quotient auch nach einer solchen einmaligen Kohlehydratzulage gar nicht oder nur unbedeutend an.

Mit der „Verwendung" von Kohlehydrat im Organismus des schwer Diabetischen hat es aber bald ein Ende, und wer aus der „geringeren Kohlehydratempfindlichkeit" die Konsequenz ziehen wollte, dem Diabetiker fortgesetzt größere Kohlehydratzulagen zu geben, würde den Schaden in einer beträchtlichen Zunahme der Zuckerausscheidung alsbald zu büßen haben. Der Schaden ist um so größer, als die Kohlehydratzulage, wie auch *Falta* und *Gigon* in ihren Versuchen beobachtet haben, beim schweren Diabetiker ja nicht den Eiweißumsatz verringert, sondern im Gegensatz steigert, so daß das N-Gleichgewicht, wenn es bestanden hat, gestört wird (*Weintraud*) (55*b*). Während also der diabetische Organismus das einmalig zugeführte Kohlehydrat vorübergehend anderweitig verwenden kann, trifft dies für die superponierte Eiweißzulage nicht oder lange nicht in dem gleichen Maße zu. Eingeführtes Eiweiß versucht der Körper möglichst rasch zu zersetzen. Die Bedingungen, infolge deren Eiweiß- und Kohlehydratzulagen Zuckervermehrung bewirken, respektive nicht in gleicher

Weise bewirken, sind also so sehr verschieden, daß man besser von der Gegenüberstellung der Eiweiß- und Kohlehydratempfindlichkeit ganz absehen wird.

* * *

Die Frage der Zuteilung von Eiweiß zur Diabetikerkost ist nicht erschöpft ohne eine Erörterung über das Eiweiß- respektive Stickstoffgleichgewicht. Ein Regime, das längere Zeit befolgt werden soll, muß den Körper vor N-Verlusten bewahren. Wer also sicher gehen will, kontrolliere bei seinem Kranken die N-Bilanz. Bei schweren Diabetikern, bei denen dieselbe wegen der notwendigen weitgehenden Einschränkung der Nahrungszufuhr immer gefährdet ist, sind N-Bestimmungen im Harn, neben den Zuckerbestimmungen, unumgänglich. Dem N-Gehalt der Kost, nach den vorhandenen Tabellen berechnet, gegenübergestellt, geben sie Aufschlüsse über die Eiweißbilanz [*Weintraud* (98)].

Bei allen leichten und mittelschweren Fällen von Diabetes begegnet es keinen besonderen Schwierigkeiten, den Stoffwechsel in N-Gleichgewicht zu bringen und zu erhalten, ja oft sogar N-Ansatz zu erzielen. Solange noch ein Teil der Nahrungskohlehydrate verwertet wird, bedarf es nur eines Ersatzes des anderen, mit dem Harnzucker in Verlust gehenden Teiles durch Fett, und die Erhaltungskost ist in nutzbarer Form gewährleistet.

Nach manchen neueren Publikationen könnte es scheinen, als ob es bei vielen ganz schweren Fällen von Diabetes ebenso leicht oder gar noch leichter sei, N-Gleichgewicht und N-Ansatz zu erhalten. Nach meiner Erfahrung ist das nicht der Fall.

Wenn in einem Falle von *Lüthje* ein Kranker innerhalb 35 Tagen die „unglaubliche Menge" von 394·9 *g* N retiniert hat und in anderen Fällen, auch nicht etwa einen Tag lang, sondern in einer mehrtägigen Periode, durchschnittlich 11 *g* N weniger im Harn ausgeschieden wurden, als in der Nahrung enthalten waren, so geschah das meistens unter Bedingungen, wie sie im Verlaufe einer rationellen diätetischen Beeinflussung eines schweren Falles nicht gewöhnlich sind und in den betreffenden Fällen nur durch die besondere Fragestellung bei den Stoffwechselversuchen gegeben waren. Entweder enthält die Kost in diesen Versuchsperioden übergroße Mengen von nutzbaren Calorien oder aber sie enthält ganz abnorm große Mengen von Eiweiß, selbst bis zu 460 *g* im Falle von *Lüthje.* Gegenüber solchen abnormen Anforderungen ist der Organismus insuffizient und vielleicht der diabetische in höherem Maße als der gesunde. Die Fähigkeit des normalen Organismus, jede in der Nahrung enthaltene Eiweißmenge, die die Abnutzungsquote übersteigt, auch wenn sie zu dynamischen Zwecken gar nicht gebraucht wird, alsbald in die Zersetzung hineinzuziehen, beruht auf einem fermentativen Vorgang, durch den sich der Organismus vor einem Übermaß von Eiweiß schützt *(Gruber, Rubner).* Es ist sehr fraglich, ob die großen Stickstoffretentionen in den erwähnten Fällen, wenn sie nur durch das Versagen dieses regulatorischen Vorganges zustande gekommen sind, einen Nutzen gestiftet haben, der einem Eiweißansatz gleich zu setzen ist, und es erscheint mir deshalb noch unberechtigt, zu behaupten, daß sich in solchen schweren Fällen von Diabetes „abnorm leicht" Stickstoffgleichgewicht erzielen lasse. Ich fürchte, daß durch solche

Proklamierungen eine Schwierigkeit, deren Überwindung bei der diätetischen Behandlung schwerer Diabetesfälle überaus wichtig ist, unterschätzt werden könnte.

Ausschlaggebend ist dies, was auch die neueren Untersuchungen bestätigt haben, daß auch im schweren Diabetes mit relativ niedrigen Eiweißmengen N-Gleichgewicht erzielt werden kann, ohne daß übergroße Calorienmengen in der Kost erforderlich sind (*Weintraud*). Die Behauptung, daß der Diabetiker in dieser Beziehung sogar günstiger steht als der Gesunde, halte ich nicht für erwiesen, weil nicht gewaltsame, natürlichen Ernährungsverhältnissen nicht mehr entsprechende Stoffwechselversuche, sondern nur lange dauernde Ernährungsperioden darüber entscheiden können. Und auch dann wird man den Stoffwechsel des Kranken mit schwerem Diabetes nicht mit dem des vollkräftigen, ausreichend ernährten Gesunden vergleichen dürfen, sondern nur mit dem Stoffwechsel bei chronischer Unterernährung, bei der der Eiweißbedarf und die Bedingungen des Eiweißansatzes doch recht viele Besonderheiten aufweisen [*Chittenden* (99)].

c) Das Fett.

Bei der mehr oder weniger vollständigen Entziehung der Kohlehydrate, wie sie die diätetische Behandlung schwerer Diabetesfälle verlangt, und bei der weitgehenden Einschränkung der Eiweißration in der Kost ist es natürlich das Fett, zu dem wir unsere Zuflucht bei der Aufstellung der Kostordnung nehmen müssen.

Die Erkenntnis, daß das Nahrungsfett bei den meisten Diabetikern gut resorbiert und ausgenutzt wird, und der Hinweis, daß die Diabetiker dieses Energieträgers in hohem Maße bedürfen, wenn sie nicht auf Kosten des eigenen Körperbestandes leben wollen, hat einen wohltuenden Umschwung in die klinische Behandlung der Zuckerkrankheit gebracht. Es war damit der Weg gefunden, auf dem das Nahrungsbedürfnis des Kranken zu befriedigen ist.

Wenn *Naunyn* (100) jüngst seine Beobachtung mitgeteilt hat, daß die Diabetiker heute auf den Krankensälen einen ganz anderen Typus als früher darstellen, so liegt es daran, daß man ihnen jetzt zur Stillung ihres Heißhungers in dem Fett ein Nahrungsmaterial anbietet, das im Gegensatz zu den Kohlehydraten und dem Eiweiß die Zuckerausscheidung und die Diurese und damit auch die quälendsten Krankheitserscheinungen, den Hunger und den Durst, nicht steigert.

Dieser Erfahrung kann man eine weitgehende Gültigkeit auch heute noch zusprechen, wenn auch einzelne Ausnahmen, besonders schwer und eigentümlich gefärbte Fälle von Diabetes, jetzt bekannt sind; im allgemeinen vermehren beim Zuckerkranken Zulagen von Fett zu der Kost die Zuckerausscheidung nicht.

Deshalb ist von vornherein bei der diätetischen Versorgung eines jeden Zuckerkranken, bei dem die Nahrungskohlehydrate nur noch zu einem geringen Grade als nutzbare Energieträger angesehen werden können, dafür zu sorgen, daß seine Kost durch ihren Gehalt an Fetten einen einigermaßen genügenden Verbrennungswert besitzt.

Während bei den Kohlehydraten und dem Eiweiß die Aufmerksamkeit des Arztes darauf gerichtet sein muß, daß nicht zu viel davon in

der Kost enthalten sind, gilt es beim Fett, darauf zu achten, daß die Kost nicht zu wenig davon aufweist *(Naunyn)*. 100—150 *g* Fett muß die Tageskost eines jeden Diabetikers, der von den Nahrungskohlehydraten einen beträchtlichen Teil als Harnzucker wieder hergibt, von Anfang an enthalten. Zulagen haben dann mit Rücksicht auf den Bedarf, um Stickstoff- und Körpergewichtgleichgewicht zu erzielen, während der weiteren Beobachtung zu erfolgen.

Dabei ist hinsichtlich der Wirkung großer Fettzulagen bei ganz streng mit Kohlehydratausschluß ernährten Diabetikern zu beachten, daß sie nicht wie beim Gesunden ohne weiteres den Eiweißumsatz und damit die N-Ausscheidung herabdrücken, sondern oft sogar vorübergehend steigern *(Weintraud)* (55 *b*). Diese auffallende Erscheinung wird voraussichtlich mit der Notwendigkeit zu erklären sein, mit der der Organismus zu seinen oxydativen Leistungen und also auch zur Verbrennung des Fettes Kohlehydrat gebraucht *(Landergren)*. Da ihm solches beim schweren Diabetiker weder aus der Nahrung noch aus den leeren Glykogendepots zur Verfügung steht, muß eine bestimmte Menge Eiweiß, aus dem es hervorgehen kann, in die Zersetzung einbezogen werden.

Eine steigernde Wirkung von Fettzulagen auf die Zuckerausscheidung besteht, wie schon gesagt, im allgemeinen nicht. Wenn man aber die gewaltigen Zuckermengen sich erklären soll, die in manchen Fällen von experimentellem und auch von menschlichem Diabetes bei kontrollierter Kost beobachtet wurden, so kann man, wie schon pag. 172 ausgeführt wurde, nicht mehr ohne die Annahme auskommen, daß auch Fett zu ihrer Bildung mit verwendet worden ist, und wer sich erst zur Lehre von einem partiellen Eiweißabbau und zu einer metabolischen Auffassung der Stoffwechselvorgänge bekennt, der wird keine Schwierigkeiten darin finden, für die gefundenen, sonst ganz unerklärlich hohen Werte des Quotienten D:N eine Regeneration des zuckerproduzierenden stickstoffhaltigen Biogenmoleküls mit dem Fett entstammenden Bausteinen heranzuziehen.

Man darf sich also auch nicht wundern, sondern muß vielmehr eine Bestätigung der vorstehenden Annahme darin erblicken, daß neuerdings vereinzelte Fälle von schwerem Diabetes beschrieben worden sind, bei denen — unter besonderen bestimmten Bedingungen — auf größere Fettzulagen unmittelbar gesteigerte Zuckerausscheidung erfolgte.

In der älteren Beobachtung von *Hesse* und in der jüngst mitgeteilten von *Bernheim, Bolaffio* und *Westenrijk* war der Fettgehalt der Kost, bei geringen Eiweißmengen, so gewaltig, daß der Wert der nutzbaren Calorien 65—75 pro Kilogramm Körpergewicht betrug. Das geht weit über die Erhaltungskost hinaus und bei dem schon pag. 152 erwähnten steigernden Einfluß, den nach *Rubner* die „abundante“ Kost auf den Gesamtumsatz hat, erklärt sich die zunächst überraschende Zuckervermehrung nach Fettzulage mit dem dadurch bewirkten Hinauftreiben des Kraftwechsels, in dem die Kohlehydratbildung — gleichgültig aus welchem Materiale — nun einmal eine große Rolle spielt. In analoger Weise läßt es sich mit der Steigerung des Kraftwechsels erklären, wenn bei schwerem Diabetes große Fettzulagen während einer Hungerperiode zu auffallender Vermehrung der Ketonurie führen [*Allard* (101)].

Unter solchen Bedingungen enthüllt sich eben die Fähigkeit des Organismus, auch die im Fett enthaltenen Energiemengen zur Zuckerbildung zu gebrauchen, wie es nach den in Kapitel III *c* gemachten Darlegungen uns schon geläufig ist. Für die Praxis der Diabetesdiät können diese Beobachtungen uns die Fehler lehren, die zu vermeiden sind (siehe das folgende Kapitel: Unterernährung); sie lassen uns aber auch erkennen, daß bei größter Intensität der diabetischen Stoffwechselstörung der diätetischen Therapie Grenzen gesteckt sind.

d) Die chronische Unterernährung.

Neben dem Gesichtspunkte, durch die Regelung der Kostordnung die Beseitigung der Zuckerausscheidung im Harn zu erzielen, hat sich, wie schon erwähnt, bei praktischen Ernährungsversuchen schwerer Diabetesfälle die Maßnahme erfolgreich erwiesen, den gesamten Kraftwechsel solcher Kranken möglichst niedrig zu halten. Und in manchen schweren Fällen leistet sie entschieden mehr als die einseitigen, nur auf die Beseitigung des Harnzuckers gerichteten Bestrebungen.

Die Erfahrung, die ich bei der lange fortgesetzten Stoffwechselkontrolle schwerer Diabetiker gesammelt hatte und die inzwischen von vielen Seiten bestätigt worden ist, faßte ich schon im Jahre 1893 in dem Satz zusammen, daß „bei dem schweren Diabetes die Herabsetzung des krankhaft gesteigerten Stoffumsatzes eine ebenso wichtige Aufgabe der Therapie ist, wie die Verminderung und Beseitigung der Zuckerausscheidung“.

Die theoretische Begründung dieser Forderung ist jetzt, nachdem wir gesehen haben, daß aus jedem Nahrungsmaterial, sofern es dem Organismus Energie zuführt, Zucker hervorgehen kann, leicht abzuleiten, und sie ist unserem Verständnis, namentlich durch *Rubners* Aufklärungen über den spezifisch dynamischen steigernden Einfluß, den die Nahrungsstoffe außerdem noch auf den Kraftwechsel ausüben, noch näher gerückt.

In ihrer äußersten Konsequenz führt sie dazu, den Zuckerkranken hungern zu lassen, in der praktischen Verwertung fordert sie uns auf, den Diabetiker, wenn ich so sagen darf, allmählich an das Hungern zu gewöhnen, ihn dahin zu bringen, daß er mit einem relativ kleinen Kostmaß auskommt.

Mit Rücksicht auf seine diabetische Stoffwechselstörung wird hier von dem sonst in der Ernährungstherapie geltenden Grundsatz möglichst reichlicher Nahrungszufuhr bewußt abgewichen.

Damit steht der Diabetes nicht vereinzelt da. Auch bei anderen Leiden ist die systematische Unterernährung gelegentlich von großem Nutzen. Kranke mit Aneurysma Aortae können den größten Gewinn davon haben, wenn es gelingt, durch Einschränkung ihrer Nahrungszufuhr eine wesentliche Gewichtsabnahme zu erzielen und sie durch dauernde Beschränkung der Kost auf niedrigem Gewicht zu halten. So gibt es auch Fälle von Myocardschwäche, bei denen Herzinsuffizienzstörungen nur ausbleiben, wenn man sie bei knapper Kost ihr früheres Körpergewicht nie wieder erreichen läßt, gibt es Kranke mit Schrumpfniere, bei denen sich urämische Erscheinungen nur durch chronische Unterernährung hintanhalten lassen. Und die Beispiele ließen sich mehren.

Warum sollte man bei der Zuckerkrankheit nicht ebenfalls zielbewußt die Nahrungseinschränkung zum Zweck der Behandlung anwenden,

wenn man erst erkannt hat, daß in der Nahrungszufuhr und in der dadurch gegebenen Steigerung des Umsatzes an sich schon ein Moment liegt, das die Zuckerbildung und damit die Krankheit verstärkt.

Natürlich nur bei den schweren Fällen mit ihrer ernsten Prognose, bei denen es sich rechtfertigen läßt, daß man ihnen — was bei reduzierter Ernährung unausbleiblich — auch Beschränkungen hinsichtlich ihrer Leistungen im Leben auferlegt. Bei anderen chronisch Kranken gilt doch das Gleiche. Der Arzt muß auch dem Herzkranken eine Lebensweise vorschreiben, zu der seine Herzkraft noch ausreicht. So muß er auch den Kranken mit schwerem Diabetes davor zurückhalten, geistig und körperlich eine Tätigkeit zu entfalten, die seinen Stoffumsatz unnötig vermehrt. Einwenden könnte man wohl, daß sich beim Gesunden die eigentlichen geistigen Funktionen ohne direkte Steigerung der Verbrennung im Organismus abspielen. Es ist aber wohl sicher, daß beim nervös Erregbaren die Verhältnisse anders liegen, z. B. schon durch die vasomotorische Erregbarkeit der Haut die Wärmeökonomie alteriert wird; namentlich aber auch durch die Bewegungsimpulse der Gesamtumsatz gesteigert sein kann.

Das alles sollte beim schweren Diabetiker vermieden werden und es eröffnet sich deshalb hier neben den diätetischen Verordnungen für den Arzt noch ein weites Feld für therapeutische Betätigung.

Durch Medikamente (Brom, Opium) wie durch hydropathische Maßnahmen ist auf eine Beruhigung des übererregten Nervensystems hinzuarbeiten.

Die Berechtigung eines ernsten Versuches, den schweren Diabetiker dauernd mit einem Kostmaß zu ernähren, das niedriger ist als die normale Durchschnittskost, kann heute nicht mehr bezweifelt werden. Sie ergibt sich aus den Versuchsprotokollen, die *Chittenden* (99) in seinem Buche „Physiological Economy in Nutrition“ veröffentlicht hat. Die Erfahrungen, die *Chittenden* und seine Mitarbeiter an sich bei einer kalorienarmen und zugleich eiweißarmen Nahrung gesammelt haben, sind deshalb so überzeugend, weil es sich nicht um kurze, wenige Tage dauernde, sondern um über Monate sich hinziehende Stoffwechselkontrollen handelt, aus denen hervorgeht, daß erwachsene, angestrengt arbeitende Menschen ganz gesund und für ihre Berufsarbeit, körperlich und geistig, leistungsfähig bleiben können, wenn sie auch dauernd wesentlich weniger Nahrung zu sich nehmen, als sonst üblich ist. Nach einem anfänglichen Gewichtsverlust setzt sich der Körper auch mit dem geringeren Kostmaß ins Gleichgewicht. *Chittenden* selbst lebte 9 Monate lang mit einer Nahrung, die im Durchschnitt täglich nur 5·7 *g* N enthielt und nur 2000 Calorien, ca. 35 pro Kilogramm. *Mendel* brauchte in einer 7monatlichen Versuchsperiode täglich durchschnittlich 6·53 *g* N und 2500 Calorien bei 70 *kg* Körpergewicht. Bei der Ausdehnung der Untersuchung nicht nur auf einige vorwiegend geistig tätige Dozenten der Universität, sondern auch auf eine Anzahl von mäßige körperliche Arbeit leistende Lazarettgehilfen der Armee und schließlich auf Studierende der Universität, die sich in athletischen Spielen und Sport intensiv betätigten, wurde das imposante in dem Buch wiedergegebene Zahlenmaterial gewonnen, das uns zeigt, daß auch bei anstrengender körperlicher Arbeit 50—70 *g* Eiweiß in der täglichen Kost ausreichen, um auch bei mäßigem Gesamtcalorienwert der Nahrung das N-Gleichgewicht und das Körpergewichtgleichgewicht aufrecht zu erhalten.

Die Einwände, die man gegen eine so eiweißarme Kost früher erheben konnte, müssen jetzt verstummen. Die lange Dauer der Versuche schließt es aus, daß mit der Zeit eine Schädigung der Gewebe infolge der Minderzufuhr von Eiweiß erfolgen muß oder daß der Bewältigung der Mengen von N-freiem Nahrungsmaterial, die zur Erhaltung des N-Gleichgewichtes bei niedriger Eiweißzufuhr nötig sind, der Magendarmkanal nicht gewachsen ist. Die Mengen Fett und Kohlehydrate, die dazu notwendig sind, übersteigen ja gar nicht die Norm.

Warum sollte man also nicht auch beim Zuckerkranken dieses niedrige Kostmaß therapeutisch in Anwendung bringen, wenn man die besonderen Vorzüge erst erkannt hat, die es hier bietet.

Die Empfehlung geht von einer Beobachtung aus, bei der ein jugendlicher Diabetiker der schweren Form, nachdem er erst zuckerfrei geworden war, sich monatelang mit einer Kost, die nur 25 Calorien pro Kilogramm Körpergewicht enthielt, im Gleichgewicht gehalten hatte, ohne ein Fortschreiten seiner Stoffwechselstörung zu zeigen (55 *b*).

Seitdem habe ich bei zahlreichen Fällen die Beobachtung wiederholen können und immer wieder den günstigsten Einfluß konstatieren müssen, den ganz allgemein, auch bei leichteren Formen der Krankheit, die Einschränkung der Gesamtnahrungszufuhr auf ihren Verlauf ausübt.

Als ein Beispiel führe ich die Krankengeschichte einer Kranken an, bei der in ihrem 26. Jahre der Diabetes festgestellt wurde und die alsbald (1900) in strenge diätetische Behandlung kam, ohne daß sie jemals dauernd vollkommen zuckerfrei wurde. Bei weitgehender Kohlehydrateinschränkung bestand starke Azetonurie und zeitweise Eisenchloridreaktion. Seit 4 Jahren läßt sich auch dauernd Oxybuttersäure im Urin nachweisen. Auch bei vollkommener Kohlehydratentziehung wird der Harn nicht zuckerfrei.

Die Nahrung besteht seit dem Jahre 1906 aus:

Morgens: Kaffee mit Sahne, 35 *g* Grahambrot mit Butter, 30 *g* Schweizerkäse.

10 Uhr: 2 Rühreier mit Speck.

Mittags: Bouillonsuppe mit 1 Ei, 100 *g* Fleisch, 200 *g* Gemüse.

Nachmittags: Kaffee mit Sahne, 20 *g* Grahambrot mit Butter.

Abends: Omelette von 2 Eiern, 150 *g* Gemüse, 50 *g* Salat und 50 *g* Fleisch.

Im ganzen werden 100 *g* Butter pro Tag verzehrt.

Die Nahrung enthält ca. 85 *g* Eiweiß, 150 *g* Butter und 35 *g* Kohlehydrate und entspricht rund 1900 Calorien.

Im Urin werden durchschnittlich 25—30 *g* Zucker ausgeschieden, so daß also — ohne Berechnung des Verlustes in den Fäces — höchstens 1800 Calorien zur Verwendung kommen, womit das Körpergewicht, zwischen 116—120 Pfund wechselnd, erhalten wird (30 Calorien pro Kilogramm).

Die Diurese schwankt zwischen 1100—1500. Im Urin sind schon vor mehreren Jahren wiederholt bis 20 *g* β-Oxybuttersäure ausgeschieden worden. Die tägliche N-Ausscheidung, dauernd durch Stichproben kontrolliert, beträgt gewöhnlich 10—12 *g*.

Obwohl die Beseitigung der Zuckerausscheidung nicht durchgeführt wurde, hat die Stoffwechselstörung ihren progressiven Charakter verloren und die Kranke, ohne Durst oder quälenden Hunger, ist bei vollkommenem Wohlbefinden und von einer normalen Leistungsfähigkeit.

Nach meiner ersten Mitteilung ist vor allem *Kolisch* frühzeitig für eine systematische dauernde Verkleinerung des Kostmaßes bei der Behandlung schwerer Diabetesfälle eingetreten.

Es kann keine Rede davon sein, daß gegenüber diesem neuen Gesichtspunkt der frühere, der bisher der einzige und nur auf die Beseitigung der Zuckerausscheidung gerichtet war, vernachlässigt werden darf.

Die Beseitigung oder wesentliche Einschränkung der Glykosurie ist vielmehr eine Vorbedingung, wenn man den schwer Zuckerkranken mit einem kleinen Kostmaß ins Körpergleichgewicht bringen will, und ebenso ist die Herabsetzung des Eiweißumsatzes, also der Stickstoffausscheidung im Harn, dazu notwendig. Beides, größere Mengen von Zucker und größere Mengen von Harnstoff im Harn, geht selten ohne vermehrte Diurese einher. Die diabetische Polyurie muß aber beseitigt werden, schon weil in der reichlichen Flüssigkeitsaufnahme und in der stärkeren Durchspülung des Organismus ein Moment gegeben ist, das den Gesamtumsatz steigert.

Es hat also allmählich eine systematische Ausschaltung der Kohlehydrate und sodann eine allmähliche Einschränkung des Eiweißes in der Kost zu erfolgen, bis der Zucker im Harn auf ein so geringes Quantum zurückgegangen ist, daß zu seiner Ausscheidung keine besonders große Diurese mehr erfordert wird, also auf 1—$1^1/_2$ oder höchstens $2^0/_0$ bei 1000—1500 cm^3 Tagesmenge Urin. Die tägliche Ausscheidung von 20—25 *g* Zucker im Harn spielt dann als Energieverlust keine Rolle mehr. Jetzt gilt es, den Organismus auch mit der geringen Eiweißration in der Kost in N-Gleichgewicht zu bringen. Da leisten vereinzelte Hungertage, wie ich in Wiederholung *Cantani*scher Versuche schon bei dem oben erwähnten schweren Diabetesfall (55 *b*) hatte beobachten können, gelegentlich gute Dienste. Sie haben eine Wirkung, als ob von dem Tage an, wo die Eiweißzufuhr vollständig ausgesetzt ist, plötzlich ein Moment in Wegfall gekommen sei, das bisher den Stoffumsatz auf einem höheren Niveau gehalten. Es ist mit einem Mal ein Fortschritt erzielt auf dem Weg, der zu einer dauernden Herabsetzung des Kraftwechsels führen soll; Stickstoff- und Zuckerausscheidung erreichen — bei gleichbleibender Nahrungszufuhr — nach dem Hungertag oft nicht wieder die gleiche Höhe. Wenn nach dem Vorschlag *v. Noordens* Gemüsetage (Eiweißhungertage) an die Stelle der vollständigen Hungertage gesetzt werden, in denen nur Fleischbrühe und Getränke, wie Kaffee und Tee, gereicht werden, so darf die Fettzugabe nicht zu groß sein, wenn der gleiche Erfolg erreicht werden soll.

Bei einer diätetischen Diabetestherapie, die auf die Herabsetzung des Gesamtumsatzes hinarbeitet, ist die Beseitigung der Glykosurie nicht das Hauptziel, sondern nur ein Mittel zum Zweck. Wer die Größe der Aufgabe, einen jugendlichen Diabetiker der schweren Form diätetisch zu behandeln, richtig erfaßt hat, wird sich dieses Mittels immer in weitem Umfange bedienen. Aber doch nur bis zu dem Grade, als es seinem Zweck dient.

Es gilt, in diesen schweren Fällen von Diabetes für den Kranken eine Ernährungsform zu finden, bei der ihn die Beschwerden seiner Krankheit (Hunger und Durst) nicht mehr quälen, bei der die Stoffwechselstörung, an der er leidet, in ihrem Fortschreiten zum Stillstand kommt, und bei der keine allzu weitgehenden, sein Wohlbefinden beeinträchtigenden Diäteinschränkungen ihm auferlegt sind.

Um auch die letzten Spuren von Zucker aus dem Harn solcher Kranken zu beseitigen, bedarf es aber oft ganz außerordentlicher Anstrengungen, unter deren Durchführung die Kranken sehr leiden. Nachdem die Einleitung einer rationellen Diät in kurzer Zeit die Zuckerausscheidung von 6—7% auf 1—1½% heruntergedrückt hat, gelingt es nur mit den äußersten Maßnahmen, denen sich die Kranken kaum dauernd unterwerfen wollen, auch diesen Rest von Zucker im Harn noch zu beseitigen. Darum geht der Erfolg einer Sanatoriumsbehandlung auch oft so rasch wieder verloren, wenn er nur mit diesen außerordentlichen Mitteln erreicht war.

Darin besteht aber der Vorteil einer Diätbehandlung, die mittelst chronischer Unterernährung eine Herabsetzung des Stoffumsatzes beim schweren Diabetiker zu erzielen sucht, daß der Kranke eine Ernährungsform findet, die er dauernd, jahrelang, durchführen kann, und bei der — ohne daß er vollständig zuckerfrei sein muß —, wie die Erfahrung lehrt, die Intensität seiner Stoffwechselstörung nicht mehr zunimmt. Kommt er dann im Laufe der Zeit in die Jahre, in denen an und für sich erfahrungsgemäß die Prognose des Diabetes günstiger wird, so ist viel für ihn gewonnen.

Die Grundzüge dieser Diättherapie, die nicht ausschließlich auf die Besserung der erkrankten Funktion durch Schonung (siehe oben pag. 202) rechnet, sind im Vorstehenden genügend angedeutet. Wie schon hervorgehoben, besteht darin eine weitgehende Übereinstimmung mit den Anschauungen, die *Kolisch* über Diabetestherapie entwickelt hat. Hervorheben möchte ich aber auch, daß *Naunyn*, von dem die Lehre der quantitativen Beschränkung auch der „erlaubten" Speisen in der Diabetikerkostordnung ausgegangen ist, gerade in seiner letzten Publikation über die diätetische Behandlung des Diabetes der Beschränkung des Kostmaßes, der Unterernährung und der Nahrungsabstinenz, eine besondere Besprechung hat zuteil werden lassen.

Wenn die Analyse der diabetischen Stoffwechselstörung in allen Fällen, wo dieselbe einen einigermaßen hohen Grad erreicht hat, zu der größten Ökonomie des Stoffwechselhaushaltes auffordert, so ist es nur konsequent, außer der Nahrungszufuhr, von der wir — namentlich durch *Rubner* — wissen, daß sie den Gesamtumsatz steigert, auch die übrigen Momente zu betrachten, die steigernd auf den Energieumsatz des Organismus einwirken, das sind Kälte und Muskelarbeit (s. S. 222 und 223).

e) Die Kohlehydratkuren.

Über die Berechtigung, die „Kohlehydratkuren", wie sie zur diätetischen Behandlung des Diabetes empfohlen worden sind, unter dem Gesichtspunkt der Unterernährung zusammenzufassen, läßt sich jedenfalls streiten. Die ungenügende Calorienzufuhr ist im besten Falle eine Komponente einer überraschenden Wirkung einzelner der hier zu schildernden diätetischen Verfahren.

Eine zweite Komponente beruht möglicherweise in der Eiweißarmut der Kost bei den sogenannten Kohlehydratkuren.

Es hieße aber einem interessanten Problem, das hier verborgen zu liegen scheint, aus dem Wege gehen, wollte man nicht zugeben, daß in dem Faktor, der für die Wirksamkeit der sogenannten Kohlehydratkuren

maßgebend ist, daß nämlich nicht gleichzeitig mehrere verschiedene Kohlehydrate in der Kost enthalten sein dürfen, noch etwas Besonderes, dem Verständnis nicht ohne weiteres Zugängliches enthalten sei, das die quantitativen Beziehungen, die wir sonst zwischen Nahrungskohlehydrat und Harnzucker kennen, durchbricht.

Es wird später zu untersuchen sein, wie man sich mit den auf diesem Gebiete vorliegenden Beobachtungen theoretisch abfinden kann. Zunächst die Beobachtungen selbst.

Die Milchkur.

Bouchardat erzählt, daß französische und englische Ärzte den Diabetes mit großen Gaben von Rohrzucker zu behandeln unternommen hätten. Der hamburgische Arzt *Düring* gab seinen Zuckerkranken große Mengen von Reis oder Grütze in Wasser gekocht. Die erste Kohlehydratdiät für Diabetiker, bei der der schon genannte Gesichtspunkt, daß nur ein einziges Kohlehydrat in der Kost enthalten ist, strikte durchgeführt wird, ist aber die Milchkur.

Seitdem der englische Arzt *Donkin* (1869) zuerst den systematischen Gebrauch von absoluter Milchdiät beim Diabetes empfohlen hatte, sind exakte Untersuchungen über die Wirkung der Milch und namentlich auch über die Wirkung des Milchzuckers auf die Glykosurie der Diabetiker in größerer Zahl angestellt worden. *Külz* (107) zeigte, daß leichte Fälle von Diabetes bis 200 *g* Milchzucker vertrugen, ohne Zucker auszuscheiden, bei schweren Fällen waren aber schon 30—60 *g* davon genügend, um größere oder kleinere Zuckermengen in den Urin übertreten zu lassen. In der Regel wird aber Milchzucker besser assimiliert als Traubenzucker, Maltose und Stärke.

Oettinger, Winternitz und *Strasser* (108) traten sodann wieder für strenge Milchkuren bei Diabetes ein, weil sie vollkommene Heilung der Krankheit davon gesehen haben wollten. *Berger* hatte dagegen nur bei leichteren Fällen gute Erfolge. In einem schweren Fall steigerte die Milch die Zuckerausscheidung wesentlich. Ebenso empfiehlt sie *Lauritzen* (109), weil sie in den leichten und mittelschweren Fällen eine Zeitlang die Zuckerausscheidung zu entfernen vermag. Eine dauernde Heilung des Diabetes sah er davon nicht.

Nicht mehr als jede andere Form der chronischen Unterernährung bewertet *Naunyn* (100) die strenge Milchkur. Vom Milchzucker hält er es für möglich, daß ein geringer Teil im Darm vergärt. Auch ohne dies beträgt bei einem reichlichen Milchgenuß von 3 Liter täglich die Calorienzufuhr nur 1900 Cal. Es ist aber bekannt, daß im Zustand der Unterernährung der Diabetiker viel mehr Kohlehydrat verträgt; die hier und da zu beobachtenden Resultate der Milchkur brauchen also nicht zu überraschen.

Vor jeder schematischen Empfehlung der Milch zur Diabetesbehandlung ist aber zu warnen. Einzelne Zuckerkranke vertragen sie auffallend schlecht, ohne daß der Grund recht zu übersehen ist.

Auf die besonderen Indikationen für die Verwendung der Milch bei Komplikationen des Diabetes mit chronischer Nephritis, mit Arteriosklerose, mit fieberhaften Zuständen, namentlich mit Acidose soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Die Kartoffelkur.

Bei der Kartoffel, die von Manchen als besonders wertvoll für die Ernährung von Zuckerkranken empfohlen wurde *(Coignard)*, wird man noch eher daran denken, daß die Erfolge, auf die sich solche Empfehlung gründet, Scheinerfolge waren, die auf die Unterernährung zurückzuführen sind. Die Kartoffel gilt als sehr nahrhaft und als sehr reich an Kohlehydraten; in Wirklichkeit enthält sie wesentlich weniger davon als Brot (16—20% gegen 60% beim Brot) und es kann nicht Wunder nehmen, wenn ein Quantum Kartoffel die Zuckerausscheidung viel weniger in die Höhe treibt als die gleiche Menge Brot. *Mossé* (110), der mit der Kartoffelkur besonders günstige Erfahrungen gemacht haben will und sie für die Behandlung des Diabetes in weitem Umfange empfiehlt, führt ihre günstige Wirkung auf den reichen Gehalt an Wasser und an organischen Kalisalzen zurück, von denen er einen günstigen Einfluß auf die fermentative Glykolyse annimmt. *Marcel Labbé* bestreitet eine solche antidiabetische Wirkung, glaubt indessen bei einer Anzahl seiner Diabetiker tatsächlich eine größere Toleranz gegenüber der Kartoffelstärke festgestellt zu haben, als er bei sonst gleicher Kost dieselbe Menge Kohlehydrate in Form von Kartoffeln und in Form von Brot reichte (111).

Bei aller Anerkennung gewisser Vorzüge der Kartoffeln, die in dem relativ geringen Kohlehydratgehalt, dem großen Volumen und der starken Fähigkeit zu sättigen, und schließlich in der Möglichkeit, große Fettmengen darin unterzubringen, gegeben sind, ist von ihrer ausschließlichen Verwendung zu diätetischen antidiabetischen Kuren abzusehen und es ist deshalb auch die Kartoffelkur von kritischen Beobachtern *(Naunyn, v. Noorden, Lauritzen)* zurückgewiesen worden.

Die Haferkur.

Vom Hafermehl hat zuerst *v. Noorden* (112) im Jahre 1902 die überraschende Mitteilung gemacht, daß man Diabetiker, die bei strenger Diät nicht oder nur ganz vorübergehend zuckerfrei wurden, manchmal schnell von ihrer Glykosurie befreien kann, wenn ihnen in ihrer Nahrung Kohlehydrat nur in Form von Hafermehl gereicht wird. Gleichzeitig mit der Zuckerausscheidung gehen auch die Werte der ausgeschiedenen Acidosekörper und des Ammoniaks herunter.

Danach hat das Hafermehl eine ganz andere Wirkung als andere kohlehydratreiche Nahrungsmittel. Es entfaltet sie aber nur unter der besonderen Bedingung, daß nur in dieser einzigen Form Kohlehydrat in der Kost enthalten und daß die Kost auch sonst möglichst einfach zusammengesetzt ist.

Das kam in der ursprünglichen Vorschrift *v. Noordens* für die Haferkur auch zum Ausdruck. 250 *g* *Knorr*sches Hafermehl werden lange mit Wasser und etwas Salz gekocht; während des Kochens wird Butter (bis 300 *g*) und ein vegetabilisches Eiweiß (Roborat oder Reiseiweiß) allmählich zugesetzt. Neben der Hafersuppe, die zweistündlich zu verabreichen ist, wird nur etwas Wein oder Kognak und schwarzer Kaffee gestattet.

Die Kur wird, was schon wegen der Einförmigkeit der Kost geboten ist, gewöhnlich auf 2—4 Tage beschränkt. Die bemerkenswertesten Resultate, die *v. Noorden* damit erzielte, bestanden in einer Anzahl von zehn

schweren Fällen nicht allein in einer Beseitigung der Glykosurie und der Verminderung der Acidose, sondern es besserte sich auch die Toleranz für andere Kohlehydrate. In Fällen mit Symptomen von drohendem Koma wirkte die Kur insofern gut, als die gefährlichen Erscheinungen zurückgingen, wenn auch die Toleranz sich nicht änderte. In anderen Fällen ging bei der Hafermehlkur die Zuckerausscheidung überhaupt nicht zurück oder nahm gar noch zu, die verringerte Ausscheidung von Acidosekörpern ließ aber trotzdem auf eine bessere Assimilation von Kohlehydraten mit Sicherheit schließen.

Wenn auch leichte Fälle von Acetonurie die Haferkur mehrfach schlecht vertrugen und ein Absinken ihrer Toleranz danach beobachtet wurde, und wenn in vereinzelten schweren Fällen gar kein Einfluß auf die Zuckerausscheidung und auf die Acidose damit zu erzielen war, so empfiehlt *v. Noorden* ihre Anwendung — mit Auswahl und unter Kontrolle ihrer Wirkung — für alle die schweren Fälle, bei denen es zu einer weitgehenden Beeinträchtigung des Kohlehydratverbrauches im Körper gekommen ist und aus dieser Stoffwechselstörung Gefahren drohen.

Die Beurteilung, die die Haferkur bei anderen Autoren gefunden hat, ist nicht einheitlich. *Siegel, Langstein, Hirschfeld, Mohr, de la Camp* (113) machten damit solche Erfahrungen, daß sie ihre Anwendung in schweren Fällen mit Acidose empfehlen. Aus eigener Erfahrung kann ich mich dieser Empfehlung nur anschließen. *Lipetz* (114) hat an *Naunyns* Klinik bei einem leichten Fall Steigerung der Glykosurie, bei einem mittelschweren fast unveränderte Zuckerausscheidung und bei einem anderen mittelschweren Zuckerfreiheit nach der Haferkur beobachtet, aber späterhin keine Besserung der Toleranz. Unter neun Kranken, die *Lauritzen* mit Hafer behandelte, zeigte ein Kind einen überraschend günstigen Verlauf. Bei fünf Kranken sank während der Haferkur die Ausscheidung von Zucker und Aceton, ohne daß die Toleranz dauernd zunahm. Bei einem weiteren ebenfalls jugendlichen Kranken erfuhr sie eine wesentliche Besserung. Meine eigenen Erfahrungen sind, was die vorübergehende Beeinflussung der Zuckerausscheidung und die Acidose anlangt, durchaus günstig.

Nach den ausführlichen Mitteilungen über 50 mit Hafer behandelte Kranke, die soeben *Falta* dankenswerterweise gemacht hat, kann man an einer besonderen der Haferkur zukommenden Wirkung auf die diabetische Stoffwechselstörung wohl nicht mehr zweifeln, wenn sich dieselbe offenbar auch nicht in allen Fällen zum Ausdruck bringen läßt.

Um die Erfolge richtig zu bewerten, sei auch erwähnt, daß die Haferkur, wie sie jetzt an *v. Noordens* Klinik durchgeführt wird, sich in einzelnen Punkten von der früheren Vorschrift *v. Noordens* unterscheidet. „Nachdem mehrere Tage strenger Diät vorausgegangen sind, werden jetzt zunächst 2—3 Gemüsetage mit 2—4, höchstens 6 Eiern eingeschaltet, dann folgen 3 Hafertage, an denen 250—300 *g* amerikanisches Hafermehl in der üblichen Weise, aber ohne Eiweißzusatz zubereitet, mit 250—300 *g* Butter in 5 Mahlzeiten eingeführt wird, dann folgen wieder 2—3 Gemüsetage, dann kann entweder die Haferkur wiederholt werden oder es wird zu einer strengen Diät mit reduziertem Eiweißgehalt übergegangen."

Danach stellt die Haferkur jetzt eine Ernährung mit einer überaus eiweißarmen, fettreichen Kost dar, in der 175—225 *g* Kohlehydrat enthalten sind. Der N-Gehalt dürfte 4—5 *g* nicht übersteigen.

Es ist zu prüfen, ob die günstigen Resultate, die auch in *Faltas* Beobachtungen, je nach der Art des Falles verschieden, in einer Verminderung oder Beseitigung der Zuckerausscheidung, in reichlicherer Assimilation von Kohlehydrat, in günstiger Beeinflussung der Acidose und in Stickstoffansatz bestehen, etwas Ungewöhnliches und Besonderes aufweisen, was sich mit einer gemischten, wie oben geschildert, zusammengesetzten eiweißarmen Kost nicht ohne weiteres erklärt.

Eine solche eigentümliche Wirkung, die sich aus der Zusammensetzung der Kost nicht allein ableiten läßt, liegt meiner Ansicht nach ohne Zweifel vor. Wohl läßt sich ein Teil der günstigen Folgen der Haferkur, namentlich die Herabsetzung der Zuckerausscheidung, auf die Verminderung der Eiweißzufuhr zurückführen. Dadurch wird auch ohne Hafer die Glykosurie günstig beeinflußt und tatsächlich geht sie in den meisten Beobachtungen auch schon in den Vortagen, wo bei Gemüsekost nur 4—5 Eier, also ebenfalls nur 4—5 *g* N gereicht werden, schon erheblich herunter.

Auch die Verminderung der Ketonurie kommt vielfach ohne Hafer in der Vorperiode schon zum Vorschein und läßt sich zum Teil gewiß mit dem verminderten Eiweißumsatz erklären.

v. Noorden hat aber gute Erfolge von der Haferkur auch gesehen, als er 100 *g* Eiweiß pro Tag dazu verwendete, und umgekehrt fehlt die gleiche Wirkung einer analogen Kur mit Verwendung von Erbsenmehl *(Siegel)* oder von Weizenmehl *(Westenrijk)*; nur gestampfte Gerste hat eine annähernd gleiche Wirkung *(v. Noorden)*. Es geht also nicht an, mit der Eiweißarmut der Kost die Resultate zu erklären, nur kann sie dazu beitragen und den Erfolg bis zu einem gewissen Grade unterstützen.

Das Bemerkenswerteste ist jedenfalls, daß von dem bei der Haferkur verabreichten Kohlehydrat in vielen und gerade schweren Fällen die Glykosurie nicht entsprechend vermehrt wird. Diese Beobachtung *v. Noordens* trifft durchaus zu.

Lipetz hat geglaubt, durch die isolierte Darreichung eines einzigen Kohlehydrates erfolge eine rasche Vermehrung der Darmbakterien und infolge davon eine so weitgehende Vergärung des mit der Nahrung eingeführten Haferkohlehydrates, daß keine nennenswerte Resorption desselben statt habe. Eine so weitgehende Vergärung gibt *Falta*, ebensowenig wie *Mohr*, aber nicht zu und wird auch mittelst der von *Lipetz* angewandten Methode nicht einwandfrei bewiesen. Daß in einzelnen schweren Fällen, wo die Haferkur versagt, die ganze im verabreichten Hafer enthaltene Kohlehydratmenge quantitativ als Zucker im Harn erscheint, spricht ebenfalls für eine gute Ausnutzung. Für eine ungestörte Resorption und gleichzeitig für eine Verwertung im Organismus, für einen bei der diabetischen Stoffwechselstörung ungewöhnlich guten Verbrauch spricht aber vor allem der unbestreitbare günstige Einfluß der Haferkur auf die Acidose.

Nimmt man noch dazu, wofür freilich noch mehr Beweismaterial beigebracht werden müßte, die eiweißsparende Wirkung, die aus einzelnen der Versuchsprotokolle *Faltas* hervorgeht, so ergibt sich als Wirkung der Haferkur die gleiche Trias von Folgeerscheinungen, wie wir sie auch von der Glutarsäure (siehe oben, pag. 180) kennen gelernt haben: Beseitigung der Zuckerausscheidung, Verminderung der Acidosekörper und Einschränkung des Eiweißumsatzes.

Alle diese Wirkungen sind mit einer Wiederherstellung der im Diabetes gestörten Funktion des Kohlehydratverbrauches am einfachsten erklärt. Wenn das in der Nahrung zugeführte Kohlehydrat wieder nutzbar wird, brauchen nicht Eiweiß und Fett als Material für die Zuckerbildung herangezogen zu werden, womit die Bildung der Acidosekörper und vermehrter Eiweißzerfall einhergeht.

Nun ist ein Unterschied in dem chemischen Aufbau des im Hafermehl vorkommenden Amylums gegenüber dem Weizenmehl aber sehr unwahrscheinlich *(Falta)* und deshalb die Annahme zurückzuweisen, daß gerade für das Haferamylum die Fähigkeit des Organismus, es abzubauen, noch erhalten sei. Gemischter Kost zugefügt, vermehrt es ja auch die diabetische Glykosurie wie jedes andere Kohlehydrat.

Falta hat daher den Gedanken ausgesprochen, ob nicht im Hafermehl noch andere Substanzen enthalten sind, die die innere Sekretion des Pankreas anregen und dadurch die diabetische Stoffwechselstörung suspendieren.

Man könnte auch an eine Glutarsäurewirkung denken, durch die Glutaminsäure des Hafereiweißes vermittelt. Doch ist auch im Gliaden des Weizens und im Hordein der Gerste der Glutaminsäuregehalt sehr beträchtlich (bis 35%), ohne daß aber dem Weizen- und Gerstenmehl eine dem Hafer gleichartige Wirkung zukommt.

Daß der Erfolg von im Darmkanal gebildeten besonderen Gärungsprodukten des Hafermehls abhängen kann, die analog der Glutarsäure wirken müßten, ist ebenfalls in Betracht zu ziehen *(Naunyn)*.

So sehen wir, daß der Haferkur eine große Bedeutung innewohnt, sowohl für die praktische Behandlung wie für die theoretische Auffassung der diabetischen Stoffwechselstörung, und wir dürfen hoffen, daß diese schöne Entdeckung *v. Noordens* noch den Ausgangspunkt abgibt für weitere erfolgreiche Forschungen zur Bekämpfung der mit der diabetischen Stoffwechselstörung verknüpften Gefahren.

Anhang:

a) Außentemperatur.

„Der Organismus der Warmblüter paßt sich innerhalb der normalen Lebensgrenzen dem Wechsel der abkühlenden Bedingungen auf reflektorischem Wege durch Mehrung oder Minderung der Wärmeregulation an“ *(Rubner)*.

Die thermischen Zustände haben mittelst der chemischen Regulation eine unmittelbare Wirkung auf die Größe der Zersetzungen derart, daß der Hungerumsatz bei niedriger Außentemperatur wesentlich größer ist als bei höherer.

Auch bei Nahrungszufuhr, obwohl der Einfluß der chemischen Regulation dabei abgeschwächt ist, wird der Organismus den Anforderungen an die Wärmeproduktion beim Aufenthalt in der Kälte durch eine Steigerung der Zersetzungen gerecht.

Wenn die Steigerung des Kraftwechsels hier analog wie unter dem spezifisch dynamischen Einfluß der Nahrungsstoffe statt hat, so wäre es nichts Auffallendes, wenn eine gesteigerte Zuckerbildung und beim Zuckerkranken auch eine gesteigerte Zuckerausscheidung unter dem Einfluß der Kälte einträte.

Deshalb begegnete es dem lebhaftesten Interesse, als *Lüthje* (102) vor wenigen Jahren tatsächlich die Beobachtung machte, daß pankreasdiabetische Hunde, die einer kalten Außentemperatur ausgesetzt sind, eine viel beträchtlichere Zuckerausscheidung aufweisen als solche, die im Warmen gehalten werden. An der Sicherheit dieser Beobachtung, die nicht von allen Seiten bestätigt werden konnte, ist nicht zu zweifeln, nachdem inzwischen ein deutlicher vermehrender Einfluß der Kälte auf den Blutzuckergehalt auch bei gesunden Tieren festgestellt werden konnte (*Embden, Lüthje, Liefmann*) (103).

Unter dem Einfluß niederer Außentemperatur kommt es also zu einer wärmeregulatorischen Steigerung der Zuckerproduktion zunächst auf Kosten des Glykogen. Denn dasselbe verschwindet dabei aus der Leber, sodann aber — nach Versuchen *Rubners* — auf Kosten jeglichen Nahrungsmaterials und es kommt bei den pankreasdiabetischen Tieren auf dem Wege der reflektorisch wirksamen chemischen Regulation zur vermehrten Zuckerbildung, obwohl infolge der Stoffwechselstörung der Organismus die in dieser Form angebotene Energie gar nicht ausnützen und den Zucker nicht verbrennen kann. Die Folge ist, daß er unverbrannt durch die Nieren abfließt und die diabetische Glykosurie verstärkt. Der Einfluß der Kälte ist im Hungerzustand viel stärker ausgeprägt als bei Fütterung mit Eiweiß und namentlich mit Fett, wie auch nach *Rubners* Versuchsreihen durch gleichzeitige Nahrungszufuhr die Wirkung der chemischen Regulation auf den Gesamtumsatz (infolge eines Kompensationsvorganges) eingeschränkt und vollständig zum Verschwinden gebracht werden kann.

Die Beobachtungen lassen sich nicht ohne weiteres auf den menschlichen Diabetes übertragen, weil beim Menschen, der sich ängstlich innerhalb der Grenzen der physikalischen Regulation hält, die chemische Wärmeregulation keine Rolle spielt. Wohl hat *v. Noorden* mitgeteilt, daß Diabetiker, wenn sie in kälteren Klimaten leben und in heiße Klimate kommen, eine größere Toleranz für Kohlehydrate haben können als zu Hause. Es liegen darüber aber zahlenmäßige Beobachtungen noch nicht vor, aus denen sich solche Vorteile des heißen Klimas für den Verlauf der Zuckerkrankheit ableiten lassen, daß man den Aufenthalt daselbst trotz der damit verbundenen Gefahren (schwere Erkrankungen der Haut) allgemein empfehlen könnte.

Der hohe Wert der *Lüthje*schen Entdeckung, aus der sich Konsequenzen für die Praxis der Diabetesbehandlung noch nicht ableiten lassen, liegt meiner Ansicht nach darin, daß sie einen neuen Beweis für die Bedeutung der gesteigerten Zuckerbildung bei der diabetischen Stoffwechselstörung beibringt, und zwar für eine Zuckerbildung aus anderem als kohlehydratartigem Material. Eine reflektorisch ausgelöste, den Gesamtumsatz durch Vermittlung nervöser Reize steigernde Wirkung vermehrt die Glykosurie.

b) Die Muskelarbeit.

Von der Muskelkraft ist durch zahlreiche Untersuchungen bekannt, daß sie den Gesamtenergieumsatz des Körpers wesentlich steigert. Sie vermehrt ihn um ein Vielfaches der Calorienzahl, die das Wärmeäquivalent der geleisteten Arbeit ausdrückt, denn der Nutzeffekt der mechanischen

Arbeit ist — wenn auch je nach der Übung und nach der Art der Arbeit verschieden — im allgemeinen nicht groß (14—20%).

Bei einer energetischen Betrachtungsweise der Stoffwechselvorgänge im Diabetes wird es also nicht verwundern, daß bei großer Intensität der diabetischen Stoffwechselstörung Muskelarbeit zu einer vermehrten Zuckerausscheidung führt.

Die Muskelarbeit steigert den Energieumsatz um das 5—8fache des calorischen Wertes der geleisteten Arbeit. Nimmt man an, daß Kohlehydrate die einzige unmittelbare Quelle der kinetischen Energie sind, die der Organismus in Form von Wärme und von äußerer Arbeit abgibt, so muß auf der Höhe der diabetischen Stoffwechselstörung bei dem Unvermögen, die Kohlehydrate zum Zwecke der Wärmebildung abzubauen, die für die wärmeregulatorischen Zwecke mobilisierte Energiemenge in Gestalt des Harnzuckers abfließen.

Tatsächlich hat nun *Seo* (104) jüngst in einer umfangreichen dieser Frage gewidmeten experimentellen Arbeit durch exakte Versuche den Nachweis geliefert, daß beim Hunde nach totaler Exstirpation des Pankreas der durch Muskelarbeit erhöhte Energiebedarf eine Steigerung der Zuckerbildung, und da der mehr gebildete Zucker ohne Mitwirkung des Pankreas nicht verbraucht werden kann, auch eine Steigerung der Glykosurie zur Folge hat.

Der Effekt ist genau der gleiche wie bei dem steigernden Einfluß der Kälte auf die Zuckerausscheidung des pankreasdiabetischen Tieres.

Einflüsse, die den Gesamtenergieumsatz steigern, wie Kälte und Muskelarbeit, bewirken (durch Vermittlung des chromaffinen Systems?) eine Überschwemmung der Zirkulation mit Zucker, dem Träger der für Wärmebildung und Arbeit verwendbaren Energie, und sie steigern vorhandene Glykosurie beim Diabetes, wenn die Fähigkeit verloren gegangen ist, den überschüssigen Zucker zu verbrauchen.

Das ist beim menschlichen Diabetes höchstens in seiner schwersten Form der Fall. Hier stimmen die Erfahrungen aus der Praxis aber vollkommen mit den experimentellen Beobachtungen überein. Die Zuckerausscheidung und das Allgemeinbefinden werden von anstrengender Muskelarbeit in gleicher Weise ungünstig beeinflußt.

Obwohl die potentielle Energie, die in Muskelarbeit umgesetzt wird, auch hier aus Kohlehydraten stammt, genügt bei der vielfachen Steigerung des Gesamtenergieumsatzes die noch vorhandene geringe Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, nicht zu einem entsprechenden Verbrauch.

Eine Abnahme der Intensität des Diabetes hat dementsprechend *Seo* in seinen Versuchen nach vollständiger Entfernung des Pankreas durch Muskelarbeit nie erzielt. Auf der vollen Höhe des Diabetes konnte er einen sicheren Einfluß der Muskelarbeit auf die Gesamtmenge der in 24 Stunden ausgeschiedenen Zuckermenge überhaupt nicht mehr wahrnehmen und ebenso blieb in einem Versuche von *Heinsheimer* (105) die beobachtete geringe Verminderung der Zuckerausscheidung mit ihrem calorischen Wert erheblich hinter der geleisteten Arbeit zurück.

Damit steht nicht im Widerspruch, wenn *Mohr* (106) bei einem pankreaslosen Hunde in der Arbeitsperiode ein Ansteigen des beim diabetischen Tier sehr niedrigen respiratorischen Quotienten feststellte. Denn selbstverständlich findet die geleistete Muskelarbeit auf Kosten von

Kohlehydrat statt. Der Versuch, die diabetische Stoffwechselstörung als solche mittelst Muskelarbeit zu behandeln, ist nach dem Gesagten aber aussichtslos, weil der Nutzeffekt der Arbeit zu gering ist und im Verhältnis mehr Zucker gebildet als verbraucht wird.

Es wäre nicht angebracht gewesen, dieses Resultat so scharf hervorzuheben, stünde in unserer Besprechung hier nicht die Behandlung der „diabetischen Stoffwechselstörung" als Thema zur Diskussion. Es handelt sich nicht um die Behandlung des einzelnen Falles von Zuckerkrankheit. Bei diesen wird man in wechselnder Weise und im allgemeinen, je leichter der Fall ist, um so ausgiebiger, Muskelarbeit bei der Therapie eine Rolle spielen lassen. Ein günstiger Einfluß auf die Zuckerausscheidung ist hier schon vielfach festgestellt worden und man wird sich vorstellen müssen, daß die Anregung der Zirkulation die Kräfte, die im Organismus dem Zuckerverbrauch dienen (innere Sekretion des Pankreas), erhöht.

Bei allen mittelschweren und schweren Fällen von Zuckerkrankheit — die an Intensität übrigens nie diejenige des experimentellen Diabetes erreichen — gehe man mit der Verordnung anstrengender Muskelarbeit aber tastend vor. Einzelne Beobachtungen an schweren Fällen, die gelegentliche größere Muskelanstrengungen ganz schlecht vertrugen, weisen darauf hin, daß die Verhältnisse beim schweren menschlichen Diabetes nicht viel anders liegen als bei pankreasdiabetischen Tieren, von denen alle Autoren übereinstimmend ihr Erstaunen aussprechen, wie verhängnisvoll ihnen — genau wie die Kälte — auch die Muskelarbeit in den Versuchen oft gewesen ist.

Literatur: 1. *B. Naunyn*, Der Diabetes melitus. Die Deutsche Klinik, III. — 2. *W. Weintraud*, Die Analyse quantitativer Stoffwechselstörungen in der Klinik. Die Deutsche Klinik, III. — 3. *Kassowitz*, Allgemeine Biologie. Wien 1899—1906, Bd. I. — 4. *Pettenkofer* und *Voit*, Über den Sauerstoffverbrauch bei der Zuckerharnruhr. Zeitschrift für Biologie, III, pag. 380. — 5. *Livierato*, Über die Schwankungen der vom Diabetiker ausgeschiedenen Kohlensäure bei wechselnder Diät. Arch. f. experim. Path., XXV, pag. 161. — 6 *Voit*, Münchener med. Wochenschr., 1901, Nr. 10. — 7. *Ebstein*, Beitrag zum respiratorischen Gaswechsel bei der Zuckerkrankheit. Deutsche med. Wochenschr., 1898, 101. — 8. *H. Leo*, Respirator. Stoffwechsel bei Diab. mel. Zeitschr. f. klin. Med., 19. Suppl., pag. 101; *R. Stüve*, Unters. üb. d. respir. Gaswechsel bei Diab. mel. Arb. a. d. städt. Krankenhaus Frankfurt, 1896; *A. Magnus-Levy*, Resp. Versuche an diabetischen Menschen. Zeitschr. f. klin. Med., LVI, pag. 83; *O. Nehring* und *Schmoll*, Einfluß d. Kohlehydrate a. d. Gaswechsel des Diab. Zeitschr. f. klin. Med., 31, pag. 59; *Weintraud* und *Laves*, Über den resp. Stoffwechsel im Diab. mel. Zeitschr. f. physiol. Chemie, XIX, pag. 603. — 9. *Rubner*, Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung, 1892. — 10. *Fr. Voit*, Über den Stoffwechsel bei Diabetes mel. Zeitschr. f. Biologie, XXXII, pag. 129. — 11. *Landergren*, Skand. Archiv f. Physiol., XIV, pag. 112. — 12. *Voit*, Handbuch der Ernährung, 1881, pag. 225. — 13. *v. Noorden*, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 1907, II, pag. 48. — 14. *Troje*, Über Diabetes melitus. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., XXVI, pag. 279. — 15. *Falta*, *Grote* und *Staehelin*, Versuche über Stoffwechsel und Energieverbrauch an pankreaslosen Hunden. *Hofmeisters* Beiträge, 10, 1907. — 16. *Weintraud* und *Laves*, Der respiratorische Stoffwechsel eines diabetischen Hundes. Zeitschr. f. physiol. Chemie, XIX, 629. — 17. *E. Liefmann* und *R. Stern*, Über Glykämie und Glykosurie. Biochem. Zeitschr., I, pag. 299; *Naunyn*, Diabetes melitus. Wien 1906. — 18. *Kolisch* und *Buber*, Zur Kasuistik des Diabetes decipiens. Wiener klin. Wochenschr., 1897, pag. 553. — 19. *v. Noorden*, l. c. Nr. 13, pag. 9. — 20. *Kausch*, Über den Diabetes der Vögel nach Pankreasexstirpation. Hab.-Schrift, 1896; *Weintraud*, Über den Pankreasdiabetes der Vögel. Arch. f. experim. Path., XXXIV, pag. 303. — 21. *v. Mering*, Über den experim. Diabetes. Verhandlungen des Kongresses f. innere Med., 1886; *C. Jakobj*, Über künstlichen Nierendiabetes. Arch. f. experim. Path., XXXV, pag. 213; *P. F. Richter*, Kritisches und Experimentelles über die Beziehungen zwischen Nieren und Glykosurie. Zeitschr. f. klin. Med., XLI, pag. 160; *Kossa*, Über Chrom-

säurediabetes. *Pflügers* Arch., LXXXVIII, pag. 627. 22. *C. Rose*, Arch. f. experim. Path., L, pag. 15. — 23. *Bang*, Über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. *H. Hofmeisters* Beiträge, X. — 24. *Lépine*, Revue de Médecine, 1896, pag. 594; *Klemperer*, Über regulatorische Glykosurie und renalen Diabetes. Ver. f. innere Med. Berlin 18. Mai 1886. — 25. *Pavy*, Journ. of Physiology, XXVI, pag. 282 und Über den Kohlehydratstoffwechsel. Leipzig 1907. — 26. *L. Asher*, Zentralbl. f. Physiol., 1905, 14: *Schenk*, *Pflügers* Archiv, 47; *Michaelis* und *Rona*, Biochem. Zeitschr. XIV, pag. 476. — 27. *Kolisch* und *Stejskal*, Wiener klin. Wochenschr., 1897. — 28. *P. Mayer*, Biochemische Zeitschrift, I, pag. 85. — 29. *O. Loewi*, Arch. f. experim. Pathologie, XLVIII, pag. 410. — 30. *Embden*, *Hofmeisters* Beiträge, VI, pag. 44. — 31. *Weintraud* und *Laves*, Respirator. Stoffwechsel im Diab. mel. Zeitschr. f. physiologische Chemie, 1894, XIX, 603; *O. Nehring* und *Schmoll*, Einfluß der Kohlehydrate auf den Gaswechsel des Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med., 1897, XXXI, pag. 59. — 32. *Rosenfeld*, Die Oxydationswege des Zuckers. Berliner klin. Wochenschr., 1907, pag. 1663 u. 1908, Nr. 16 u. 17. — 33. *P. Mayer*, Experim. Untersuchungen über Kohlehydratsäuren. Zeitschrift f. klin. Med., 1902, XLVII, pag. 68. — 34. *Hildebrandt*, Über einige Synthesen im Tierkörper. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 1900, XLIV, pag. 278. — 35. *Baumgarten*, Ein Beitrag zur Kenntnis des Diabetes mel. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1905, II, pag. 53. — 36. *Lépine*, Semaine médicale, 1903, pag. 389. — 37. *J. Stocklasa*, Zur Kenntnis der aus der Zelle isolierten gärungserregenden Enzyme. Zentralbl. f. Physiol., 1903, pag. 465 und Die glykolyt. Enzyme im tierisch. Gewebe. Deutsche med. Wochenschrift, 1904, pag. 198. — 38. *P. Cohnheim*, Die Kohlehydratverbrennung in den Muskeln und ihre Beeinflussung durch das Pankreas. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1903, XXXIX, pag. 336. — 39. *Claus* und *Embden*, Pankreas und Glykolyse. *Hofmeisters* Beiträge, 1905, VI, pag. 214 u. 343. — 40. *R. Hirsch*, Über die glykolytische Wirkung der Leber. *Hofmeisters* Beiträge, 1904, IV, pag. 535. — 41. *Minkowski*, Untersuchungen über den Einfluß der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. experim. Path., 1886, XXI; *Bock* und *Hofmann*, Experimentalstudien über den Diabetes. Berlin 1874; *Seegen*, Ges. Abhandlungen über die Zuckerbildung in der Leber. Berlin 1904. — 42. *Embden* und *Salomon*, Über Alaninfütterungsversuche am pankreaslosen Hund. *Hofmeisters* Beiträge, 1904, V, pag. 507, u. 1904, VI, pag. 63; *Embden* und *Amalgia*, *Hofmeisters* Beiträge, 1905, VII, pag. 298. — 43. *Nebelthau*, Experimenteller Beitrag z. Lehre von der Zuckerbildung. Münchener med. Wochenschr., 1902, pag. 917; *Cohn*, Zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1899, XXVIII, pag. 211; *Mohr*, Über die Zuckerbildung aus Eiweiß. Zeitschr. f. klin. Med., 1904, LII, pag. 337. — 44. *Fabian*, Zeitschr. f. physiol. Chem., XXVII, pag. 167; *Cathcart*, Zeitschr. f. physiol. Chem., XXXIX, pag. 423; *Forschbach*, *Hofmeisters* Beiträge, VIII, pag. 313. — 45. *Mohr*, Über die Zuckerbildung aus Eiweiß. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1906, II, pag. 467. — 46. *Fr. Kraus*, Phlorizindiabetes u. chem. Eigenart. Deutsche med. Wochenschr., 1903, pag. 221. — 47. *Rumpf*, Berliner klin. Wochenschr., 1899, Nr. 9; *Rosenquist*, Berliner klin. Wochenschrift, 1899, Nr. 28; *Lüthje*, Zeitschr. f. klin. Med., XXXIX, pag. 397; XLIII, pag. 225; *Mohr*, Berliner klin. Wochenschr., 1901, Nr. 36; *Hesse*, Zeitschr. f. klin. Med., XLV, pag. 237; *Bernstein*, *Bolaffio* und *v. Westenrijk*, Zeitschr. f. klin. Med., LXVI, pag. 378. — 48. *Loewi*, Zur Frage nach der Zuckerbildung aus Fett. Arch. f. experim. Path., 1902, XLVII, pag. 68. — 49. *Umber*, Das Verhalten von Zucker- und N-Ausscheidung beim Eiweißzerfall im Diabetes. Ther. d. Gegenw., 1901, pag. 440 — 50. *Lüthje*, Zeitschr. f. klin. Med., 1900, XXXIX, pag. 397 u. 1901, XLIII, pag. 325; *Therman*, Zur Frage von d. Zuckerausscheid. im Diab. mel. Skand. Arch. f. Physiol., 1905, XVII, pag. 1; *Mohr*, Über die Zuckerbildung im Diab. mel. Zeitschr. f. klin. Med., 1904, LII, pag. 337. — 51. *Falta*, Studien über den Eiweißstoffwechsel. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1906, LXXXVI, pag. 517; Derselbe, Gesetze der Zuckerausscheidung beim Diabetes melitus. VI. Mitt. Zeitschrift f. klinische Med., LXV, pag. 463; LXVI, pag. 401. — 52. *Kolisch*, Lehrbuch der diätetischen Therapie, Wien und Leipzig 1904. — 53. *Embden*, Über den Abbau der Acetessigsäure im Tierkörper. *Hofmeisters* Beiträge, 1907, XI, Biochemische Zeitschrift, 1908, XIII, pag. 262. — 54. *J. Baer*, Die Acidose beim Phlorizindiabetes des Hundes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1904, LI, pag. 271; *J. Baer*, Das Verhalten verschiedener Säugetierklassen bei der Kohlehydratentziehung. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 1906, LIV, pag. 153. — 55*a*. *Weintraud*, Über die Ausscheidung von Aceton, Diacetsäure und Oxybuttersäure. Arch. f. experim. Path., 1894, XXXIV, pag. 169; 55*b*. Derselbe, Über den Stoffwechsel im Diabetes melitus. Bibl. Med., 1893. — 56. *Weintraud*, Beziehungen der Lävulinsäure zur Acetonurie. Arch. f. experim. Pathologie, 1894, XXXIV, pag. 367. — 57. *Loewi*, Über den Einfluß

des Camphers auf die Größe der Zuckerausscheidung. Arch. f. experim. Pathologie, XLVII, pag. 68; *J. Baer*, Glykuronsäureausscheidung und Acidose. Zeitschr. f. klin. Med., 1905, LVI, pag. 198. — 58. *Magnus-Levy*, Die Acetonkörper, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. I, pag. 385. — 58*a*. *L. Borchardt*, Über die Quellen der Acetonkörper. Zentralbl. f. d. ges. Physiol., 1906, pag. 129. — 59. *Geelmuyden*, Aceton als Stoffwechselprodukt, Zeitschr. f. physiol. Chem., 1897, XXIII, pag. 431; *L. Schwarz*, Über die Acetonausscheidung. Kongr. f. innere Med., 1900, pag. 480; *A. Loeb*, Beeinflussung der diabet. Acidose durch das Nahrungsfett. Zentralbl. f. Stoffwechselkr., 1902, III, pag. 198. — 60. *Satta*, Studien über die Acetonbildung. *Hofmeisters* Beiträge, 1906, VI, pag. 1 u. 376; *Baer* und *Blum*, Der Abbau der Fettsäuren beim Diab. mel. Arch. f. experim. Path., 1906, LV, pag. 89 und 1906, LVI, pag. 92. — 61. *Embden* und *Almagia*, *Hofmeisters* Beitr., 1905, VI, pag. 44; *Embden* u. *Kalberlah*, *Hofmeisters* Beitr., 1906, VIII, pag. 120; *Embden*, *Salomon* u. *Schmidt*, *Hofmeisters* Beitr., 1906, VIII, pag. 129; *Friedmann*, *Hofmeisters* Beitr., 1907, XI, pag. 365; *Reicher*, Zeitschr. f. klin. Med., LXV, pag. 235. — 62. *Magnus-Levy*, Die Oxybuttersäure u. d. Coma diabet. Arch. f. experim Path., 1899, XLII, pag. 149; *Magnus-Levy*, Die Acidosis im Diabetes melitus. Arch. f. experim. Path., 1901, XLV, pag. 389. — 63. *L. Borchardt*, Eiweißstoffwechsel und Acetonkörperausscheidung. Arch. f. experim. Path., 1905, LIII, pag. 388; *Borchardt* und *Lange*, Aminosäuren und Acetonkörperausscheidung. *Hofmeisters* Beiträge, 1907, IX, pag. 116. — 64. *Embden* und *Lattes*, Über die Acetessigsäurebildung in der Leber des diabetischen Hundes. *Hofmeisters* Beiträge, 1908, XI, pag. 327. — 65. *Baer* und *Blum*, Einwirkung chem. Substanzen auf die Zuckerausscheidung und die Acidose. *Hofmeisters* Beiträge, 1907, X, pag. 80 u. 1908, XI, pag. 101. — 66. *Minkowski*, Arch. f. experim. Path., 1893, XXXI, pag. 189; *Minkowski*, *Pflügers* Arch., 1906, CXI, pag. 13; *Magnus-Levy*, Die Acetonkörper, s. Nr. 58, pag. 405; *v. Noorden*, Handb. der Pathol. des Stoffwechsels, 1907, 2. Aufl., II, pag. 80. — 67. *Brugsch*, Eiweißzerfall im extremen Hunger. Zeitschrift f. experim. Path., 1905, I, pag. 419. — 67*a*. *G. Klemperer* und *H. Umber*, Zur Kenntnis der diabet. Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med., 1907, LXI, pag. 145. — 68. *G. Rosenfeld*, Die Oxydationswege des Zuckers. Berliner klin. Wochenschr., 1908, pag. 787 u. 828. — 69. *v. Mering* und *Minkowski*, Diabet. mel. nach Pankreasexstirpation. Zentralbl. f. innere Med., 1889, XXIII, Archiv für experim. Pathologie, 1889, XXVI. — 70. *Chauveau* u. *Kauffmann*, Comptes rend. 13, II, pag. 93. — 71. *Pflüger*, Untersuchungen über den Pankreasdiabetes. *Pflügers* Arch., 1907, CXVIII, pag. 267; Derselbe, Über d. Duodenaldiabetes der Warmblüter. *Pflügers* Arch., 1908, CXXIV, pag. 267. — 72. *Minkowski*, Zur Kenntnis der Funktion des Pankreas beim Zuckerverbrauch. Archiv für experim. Path., Suppl. 1908, pag. 397. — 73. *Martina*, Diskuss. Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 1. — 74. *Forschbach*, Parabiose u. Pankreasdiabetes. Deutsche med. Wochenschrift, 1908, Nr. 21. — 75. *v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit. 4. Aufl., Berlin 1907, pag. 141. — 76. *Blum*, Über Nebennierendiabetes. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1901, LXXI, pag. 146; *Blum*, *Pflügers* Arch., 1902, XC, pag. 617. — 77. *Zülzer*, Zur Frage des Nebennierendiabetes. Berliner klin. Wochenschr., 1901, Nr. 48; *Metzger*, Zur Lehre vom Nebennierendiabetes. Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 12; *Herter* und *Wakeman*, Über Adrenalinglykosurien. *Virchows* Arch., 1902, CLXIX, pag. 479; *Doyon*, C. R. Soc. de Biol., 1904, LXI, pag. 66; *Velich*, Beitrag zum Experimentalstudium der Nebennierenglykosurie. *Virchows* Arch., 1906, CLXXXIV, pag. 345; *Wolownik*, Experim. Untersuch. üb. d. Adrenalin. *Virchows* Arch., 1905, CLXXX, pag. 225. — 78. *Zülzer*, Kongreß f. innere Med., 1906; *Loewi*, Über eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehungen zum Diab. mel. Arch. f. experim. Path., 1908, LIX, pag. 83; *Eppinger*, *Falta* und *Rudinger*, Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med., LXVI, pag. 1. — 79. *Richter*, Berliner klin. Wochenschr., 1903, pag. 841; *Ellinger* und *Selig*, Münchener med. Wochenschr., 1905, pag. 499. — 80. *Herter* und *Richards*, The Medical News, 1902. — 81. *Ehrmann*, Beiträge zur Physiologie der Nebennieren und über im Blut vorhandene pupillenerweiternde Substanzen. Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 18. — 82. *Zülzer*, Neuere Untersuchungen über den experimentellen Diabetes. Deutsche med. Wochenschr., 1908, pag. 1380; *Zülzer*, Über Versuche einer spezifischen Fermenttherapie des Diabetes. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1908, V, pag. 307. — 83. *Biedl* und *Offer*, zit. nach *Zülzer* s. Nr. 82, pag. 1382. — 84. *Kraus* und *Ludwig*, Wiener klin. Wochenschr., 1891, Nr. 46 u. 48. — 85. *Strauß*, Neurogene und thyreogene Glykosurie. Deutsche med. Wochenschr., 1897, pag. 275; *Naunyn*, Diabetes melitus, 2. Aufl. — 86. *Hirschl*, Jahrb. f. Psychiatrie u. Neur., 1902; *Knöpfelmacher*, Alimentäre Glykosurie und Myxödem. Wiener klin. Wochenschr., 1904, pag. 244. — 87. *Falkenberg*, Kongr. f. innere Med., 1891, pag. 502; *R. Hirsch*, Glykosurie nach Schilddrüsenexstir-

pation. Zeitschr. f. experim. Ther., III, pag. 393; *R. Hirsch*, Schilddrüse und Glykosurie, Ibid. V, pag. 232. — 88. *L. Borchardt*, Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehungen zum Diabetes bei der Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med., 1908, LXVI, pag. 332. — 89. *Moore*, *Edie* u. *Abram*, On the treatment of diabetes melitus by acid extract of duodenal mucous membrane. Biochem. Journ., 1906, I, pag. 28. — 90. *Bainbridge* und *Beddard*, Secretin in relation to Diabetes mellitus. Biochem. Journ., I, pag. 429; *Foster*, Med. Klin., pag. 446. — 91. *Falta* und *Eppinger*, Die Therapie des Diabet. mel. Ergebnisse der inneren Med., 1908, II, pag. 84. — 92. *Weintraud* und *Laves*, Über den Stoffwechsel eines diabet. Hundes nach Pankreasexstirpation. Zeitschr. f. physikal. Chem., XIX. — 93. *Socin*, Inaug.-Diss., Straßburg 1894; *Falta* u. *Gigon*, Gesetze d. Zuckerausscheid., I. Mittlg., Zeitschr. f. klin. Med., LXI, pag. 297; *Stäubli*, Beitr. z. Path. u. Ther. d. Diab. mel., 1908, Arch. f. klin. Med., XCIII, pag. 107. — 94. *Lafayette B. Mendel*, Centralbl. f. Stoffwechselkr. 1908, Nr. 17. — 95. *A. Schmidt* und *Lorisch*, Weitere Beobachtungen über die Bedeutung der Zellulose (Hemizellulose) f. d. Ernährung d. Diabetiker. Deutsche med. Wochenschrift, 1908, pag. 2009. — 96. *Mohr*, Über die Zuckerbildung im Diab. mel. Zeitschr. f. klin. Med., 1904, LII, pag. 337; *Schumann-Leclerq*, Wiener med. Wochenschr., 1903, pag. 850. — 97. *Kolisch*, Zur diätet. Behandlung des Diabetes melitus. Wiener klin. Wochenschr., 1899, Nr. 52; *Kolisch*, Grundzüge der diätet. Behandlung des schweren Diabetes. Zeitschr. f. diätet. Ther., 1908, pag. 69. — 98. *Weintraud*, Zur Technik der diätet. Ther. schwerer Diabetesfälle. Therapeut. Monatsh., 1908, Heft 12. — 99. *Chittenden*, Physiological Economy in Nutrition. London 1905. — 100. *Naunyn*, Die diätet. Behandlung der Glykosurie u. des Diabetes mel. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1908, Nr. 24. — 101. *Allard*, Über den zeitl. Ablauf der Acidosekörperausscheidung beim Diabetes. Arch. f. experim. Path., 1907, CVII, pag. 1. — 102. *Lüthje*, Über den Einfluß der Außentemperatur aus der Größe der Zuckerausscheidung. Verhandlungen des Kongresses für innere Med., 1905, pag. 268. — 103. *Embden*, *Lüthje* und *Liefmann*, Einfluß der Außentemperatur auf den Blutzuckergehalt. *Hofmeisters* Beiträge, 1907, X, pag. 265. — 104. *Seo*, Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Zuckerausscheidung beim Pankreasdiabetes. Arch. f. experim. Path., CIX, pag. 341. — 105. *Heinsheimer*, Über die Ursache der Zuckerausscheidung im Pankreasdiabetes der Hunde. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1906, II, pag. 670. — 106. *Mohr*, Untersuchungen über den Diabetes mel. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1907, IV, pag. 941. — 107. *E. Külz*, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mel. 1875, pag. 157. — 108. *Oettinger*, Le régime lacté et les diabétiques. Semaine méd., 1897, pag. 57; *Winternitz* und *Strasser*, Strenge Milchkuren bei Diabetes melitus. Zentralbl. f. innere Med., 1899, pag. 1137. — 109. *M. Lauritzen*, Über die Anwendung von Kohlehydratkuren bei der Zuckerkrankheit. Med. Klinik, 1905, Nr. 39. — 110. *Mossé*, Le diabète et l'alimentation aux pommes de terre. Paris 1903. — 111. *L. Chauvois*, L'alimentation hydrocarbonée chez les diabétiques. Thèse de Paris 1907. — 112. *v. Noorden*, Über Haferkuren. Berliner klin. Wochenschr., 1903, pag. 36; Wiener med. Presse, 1902, pag. 40. — 113. *Siegel*, Berliner klin. Wochenschr., 1904, pag. 19; *Hirschfeld*, Deutsche med. Wochenschr., 1905; *L. Mohr*, Med. Klinik, 1905, pag. 383; *de la Camp*, Med. Klinik, 1905. — 114. *Lipetz*, Über die Wirkung der *v. Noorden*schen Haferkur. Zeitschr. f. klin. Med., 1905, LVI, pag. 188.

---

7. VORLESUNG.

Über Wesen und Behandlung der Gicht.

Von

F. Voit,

Gießen.

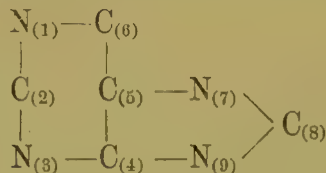
Meine Herren! Noch ist es nicht gelungen, das Wesen der Gicht aufzudecken, noch wissen wir nicht, welche Veränderungen im Organismus der Arthritis urica zugrunde liegen. Die verschiedenen Auffassungen von dem Zustandekommen dieser Krankheit, die Anschauungen über die morphologischen und physiologischen Veränderungen, welchen sie ihre Entstehung verdankt, liegen noch feindlich einander gegenüber und jede Theorie über ihr Wesen läßt noch Lücken und Mängel erkennen.

Aber in den letzten Jahren sind doch mannigfache Fortschritte auf dem Gebiet der Lehre von der Gicht gemacht worden, teils positiver Natur, indem neue Tatsachen aufgedeckt wurden, teils negativen Charakters, indem manche früher geltende Anschauung einer anderen, besseren Erkenntnis weichen mußte. Wenn auch namentlich durch *v. Noorden* nach neuen bedeutungsvollen ursächlichen Momenten für das Zustandekommen der Gicht gesucht worden ist, so steht doch immer noch die Harnsäure im Mittelpunkte der Forschung und diese dominierende Stellung ist nur gefestigt worden durch die gewaltigen Förderungen, welche die Chemie der Purinkörper erfahren hat durch *Emil Fischers* glänzende Untersuchungen, die nicht minder befruchtend auf Physiologie und Pathologie eingewirkt haben.

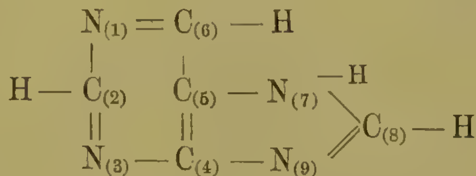
Jedes Eindringen in die Vorgänge bei der Gicht fordert daher zunächst die Kenntnis von der Entstehung und dem Verhalten der Harnsäure und der übrigen Purinkörper im gesunden und im gichtischen Organismus. Von dieser Basis aus müssen die der Aufklärung dienenden Wege aufgesucht und weiter verfolgt werden. Die letzten Jahre haben in dieser Hinsicht erfreuliche Fortschritte gebracht, die manche dunkle Stellen auf dem Gebiet des Purinstoffwechsels erhellt haben.

Das Verständnis der bei der Gicht aufgedeckten Erscheinungen im Purinstoffwechsel setzt die Kenntnis der Chemie der Purinkörper und ihres Verhaltens im gesunden Organismus voraus. Die Harnsäure und die ihr nahestehenden, früher als Xanthinbasen bezeichneten Körper, das Hypoxanthin, Xanthin, Adenin und Guanin, leiten sich von dem von

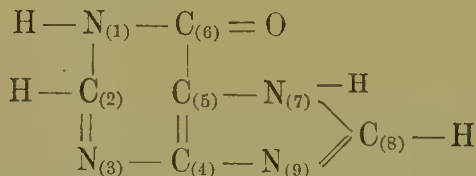
E. Fischer synthetisch dargestellten Purin ab, weshalb sie insgesamt Purinkörper genannt werden, während die Xanthinbasen jetzt als Purinbasen bezeichnet werden. Der Purinkern, der allen diesen Stoffen gemeinsam ist, enthält in doppelter Ringform angeordnet 5 Atome Kohlenstoff und 4 Atome Stickstoff:



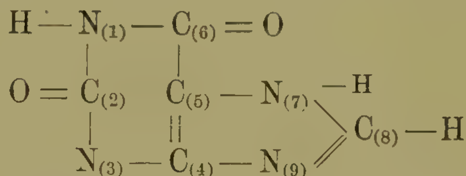
Das synthetische Purin hat folgende Konstitution:



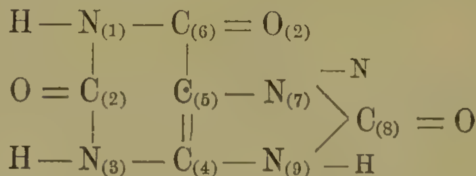
Durch Oxydation entsteht aus diesem das Hypoxanthin oder 6-Oxypurin:



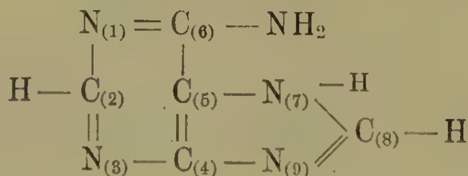
Durch Aufnahme eines zweiten Sauerstoffatoms bildet sich das Xanthin oder 2·6-Dioxypurin:



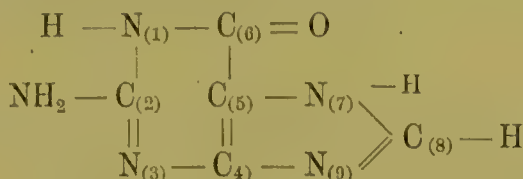
Bei weiterem Fortschreiten des Oxydationsprozesses resultiert die Harnsäure oder 2·6·8 Trioxypurin:



Haften Aminogruppen an dem Purinkern, so haben wir das Adenin oder 6-Aminopurin:



und das Guanin oder 2 Amino-6-Oxypurin:



Von allen diesen Körpern hat in den Untersuchungen am Menschen die Harnsäure die eingehendste Berücksichtigung gefunden. Sie ist eben am längsten und besten bekannt und bis vor kurzem hat eine sichere Bestimmungsmethode der übrigen Purinkörper nicht existiert. Daher sind unsere Kenntnisse über diese letzteren sehr lückenhaft und der Hauptsache nach muß man sich noch mit Angaben über die Harnsäure allein abfinden.

Die Harnsäure und die Purinbasen treten im menschlichen Organismus nicht als Produkt der Zersetzung des Eiweißes im allgemeinen auf. Sie entstehen vielmehr nur aus einer ganz bestimmten Klasse von Eiweißkörpern, aus den Nukleoproteiden. Diese zuerst von *Horbaczewski** geäußerte und experimentell begründete Anschauung ist namentlich durch die Untersuchungen *Weintrauds*** zu allgemeiner Anerkennung gebracht worden. Die Nukleoproteide liefern bei ihrer Zersetzung Nukleinsäure, aus welcher sich die Purinbasen abspalten, und zwar nimmt man an, daß zuerst die Aminopurine Adenin und Guanin entstehen und durch Abtrennung der Aminogruppe und Aufnahme von Sauerstoff sich dann die Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin und die Harnsäure bilden.

Nach Aufnahme von an Nukleinkörpern reichem Gewebe (Drüsensubstanz, insbesondere Thymusdrüse, aber auch Pankreas, Leber, Milz) treten beträchtliche Mengen von Harnsäure im Urin auf. Andere Eiweißkörper, welche nicht zu den Nukleoproteiden gehören, lassen eine wesentliche Beeinflussung der Harnsäureausscheidung nicht erkennen. Und nicht nur die Nukleoproteide selbst, auch ihre nächsten Abbauprodukte, die Nukleinsäuren und zum Teil wenigstens die Purinbasen steigern den Harnsäuregehalt des Urins.

Die verschiedenen Umsetzungen aller dieser Verbindungen geschehen unter der Einwirkung von Fermenten, von welchen man drei unterscheiden kann: 1. ein Ferment, welches die Nukleinsäure spaltet und die Purinbasen Adenin und Guanin frei macht (Nuklease), 2. ein Ferment, das die Abtrennung der Aminogruppe (Desamidierung) aus dem Adenin und Guanin bewirkt und so zum Hypoxanthin und Xanthin führt (Desamidase) und 3. ein solches, das die beiden letzteren zu Harnsäure oxydiert (Oxydase).***

Diese allmähliche Bildung der Harnsäure spielt sich sicherlich an verschiedenen Stellen des Körpers ab. In den überlebenden großen Drüsen

* *Horbaczewski,* Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus. Monatsh. f. Chemie, 1889, X, pag. 624. Derselbe, Bildung der Harnsäure und der Xanthinbasen etc. Ibid. 1891, XII, pag. 221.

** *Weintraud,* Über Harnsäurebildung beim Menschen. *Du Bois'* Arch., 1895, pag. 382.

*** *Schittenhelm,* Der Nukleinstoffwechsel und seine Fermente. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1905, XLVI, pag. 354 und *Schittenhelm* und *Schmid,* Ablauf des Nukleinstoffwechsels in menschlichen Organen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1907, IV, pag. 424.

(Leber und Milz) oder auch im Leber- und Milzbrei entsteht Harnsäure aus Purinbasen* und ihre Bildung im lebenden Muskel ist von *Burian*** erwiesen.

Die an Nukleoproteiden reichsten Nahrungsmittel sind, wie erwähnt, die drüsigen Organe. Aber auch das Hypoxanthin im gewöhnlichen Muskelfleisch scheint eine nicht unergiebige Quelle für die Harnsäure zu sein. Die übrigen Nahrungsmittel, namentlich die Vegetabilien, sind an Purinkörpern sehr arm.

Die Harnsäure, welche aus der Nahrung stammt, wird nach dem Vorgang von *Burian* und *Schur**** als exogene Harnsäure bezeichnet. Ihre Menge ist absolut von der Aufnahme von Purinkörpern abhängig und schwankt daher bei verschiedener Nahrung in ziemlich weiten Grenzen. Man hat deshalb, was früher nicht geschehen ist, bei Stoffwechselversuchen über die Gicht den Puringehalt der Nahrung genau zu berücksichtigen.

Der exogenen Harnsäure gegenüber steht die endogene Harnsäure. Denn nicht allein aus der Nahrung kann die ausgeschiedene Harnsäure stammen, sondern auch bei völligem Hunger und bei purinfreier Nahrung findet sich Harnsäure, wenn auch in verminderter Menge, im Urin. Diese stammt also aus dem Körper selbst und ihr Bildungsmaterial sind hauptsächlich die Nukleinkörper der zerfallenden Zellkerne. Nach den Untersuchungen *Burians*† spielt hierbei auch das beim Stoffwechsel im Muskel abgebaute Hypoxanthin eine vielleicht nicht unwesentliche Rolle. Der endogene Harnsäurewert ist im Hungerzustand am niedrigsten, bei Zufuhr purinfreier Nahrung steigt er merklich an. Ob diese Steigerung mehr auf die Tätigkeit der Organe bei der Verdauung und beim Stoffumsatz oder mehr auf die mit den Verdauungssäften sezernierten Purinkörper zurückzuführen ist, harrt noch der Entscheidung.††

Ob eine direkte synthetische Harnsäurebildung, wie wir sie bei den Reptilien und Vögeln kennen, im Körper des Menschen stattfindet — eine namentlich von *Wiener*††† vertretene Annahme — ist noch nicht sicher erwiesen. Jedenfalls kommt einer solchen direkten Harnsäuresynthese im Säugetierorganismus nur eine ganz geringe Bedeutung zu.

Die größten Schwierigkeiten in der Verfolgung der Harnsäure bildenden Stoffe und der Harnsäure selbst im Körper erwachsen daraus, daß nicht die ganze Masse der entstandenen Harnsäure als Stoffwechselendprodukt durch die Nieren eliminiert wird. Ein Teil der exogen und sicherlich auch der endogen gebildeten Harnsäure wird weiter zersetzt. Der

---

* *Spitzer*, Überführung der Nukleinbasen in Harnsäure *Pflügers* Arch., 1899, LXXVI, pag. 192 und *Wiener*, Zersetzung und Bildung der Harnsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1899, XLII, pag. 375.

***Burian*, Die Bildung der Harnsäure im Organismus des Menschen. Med. Klinik. 1905, pag. 130.

*** *Burian* und *Schur*, Die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. I. *Pflügers* Arch., 1900, LXXX, pag. 241; II. *Pflügers* Arch., 1901, LXXXVII, pag. 239.

† *Burian*, Die Herkunft der endogenen Harnpurine. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1905, XLIII, pag. 532.

†† *Hirschstein*, Die Beziehungen der endogenen Harnsäure zur Verdauung. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 1907, LVII, pag. 197. — *Brugsch* und *Schittenhelm*, Zur Frage der Herkunft der endogenen Harnsäure und ihre Beziehung zur Verdauung. Zeitschrift f. experim. Path. u. Ther., 1907, IV, pag. 761.

††† *Wiener*, Synthetische Bildung der Harnsäure im Tierkörper. *Hofmeisters* Beiträge, 1902, II, pag. 42.

Bruchteil, welcher der Zersetzung anheimfällt, scheint, so weit er aus der exogenen Harnsäure stammt, bei verschiedenen Menschen auch unter ähnlichen Bedingungen ziemlich zu schwanken, doch kann man wohl annehmen, daß im Mittel die Hälfte der eingeführten Purinkörper als Harnsäure im Harn erscheint.

Die Zersetzung der Harnsäure erfolgt jedenfalls in verschiedenen Organen durch Fermenttätigkeit. *Schittenhelm** und ebenso *Wiener*** vermochten solche urikolytisch wirkende Lösungen aus Organen zu gewinnen und zu zeigen, daß in besonders hohem Grade den Nieren die Fähigkeit zukommt, Harnsäure zu zerstören.

Im Blute des gesunden Menschen läßt sich Harnsäure für gewöhnlich nicht oder nur in Spuren nachweisen. Doch kann der Harnsäuregehalt des Blutes durch Vermehrung sowohl der exogenen als auch der endogenen Harnsäure um ein Beträchtliches erhöht werden. Faktoren, die in diesem Sinne wirken, sind die Aufnahme größerer Mengen von purinhaltigen Stoffen*** und das Zugrundegehen von reichlichen nucleinhaltigen Elementen, was zum Beispiel bei der Pneumonie, bei der Leukämie zutrifft. Es ist ferner bekannt, daß auch bei Nephritis, wenn schwerere funktionelle Störungen in den Nieren aufgetreten sind, Harnsäure im Blut gefunden wird, ohne daß der Grund hierfür in einer Vermehrung der exogenen oder endogenen Harnsäure zu suchen ist. Man muß annehmen, daß es sich hier um eine Retention handelt.

Die Ausscheidung der Harnsäure beim gesunden Menschen ist bei fleischfreier Diät Stunde für Stunde eine sehr gleichmäßige. Sobald Fleisch gegeben wird, steigt die Kurve stark an, erreicht etwa vier Stunden nach der Fleischaufnahme ihren Höhepunkt, um dann rasch wieder auf den ursprünglichen Wert herabzusinken.†

Von dem bisher geschilderten Verhalten der Harnsäure im gesunden menschlichen Organismus weicht ihr Verhalten im Körper des Gichtikers in vieler Beziehung ab. Diese Abweichungen sind so deutlich und zum Teil wenigstens für die Gicht so charakteristisch, daß die Auffassung von dem Wesen der Gicht durch sie bestimmt werden muß.

Es hat viele Mühe und zahlreiche Mißerfolge gekostet, der Harnsäure auf ihrem Wege durch den gichtkranken Organismus zu folgen. Doch ist gerade in den letzten Jahren vieles so weit festgelegt worden, daß wir es als Stützpunkt benutzen können.

Sicher ist die alte *Garrod*sche Annahme bestätigt, daß meist eine nicht unerhebliche Vermehrung der Harnsäure im Blut des Gichtikers nachzuweisen ist. Während in früheren Untersuchungen auf die Zusammensetzung der Nahrung keine oder zu wenig Rücksicht genommen wurde, haben uns neuere Arbeiten gelehrt, daß diese Vermehrung der Harnsäure sich auch erkennen läßt im Blut des längere Zeit auf purinfreier Kost gehaltenen

* *Schittenhelm,* Über das urikolytische Ferment. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1905, XLV, pag. 161.

** *Wiener,* Über Harnsäurezersetzung durch Organferment. Zentralbl. f. Phys., 1905, XVIII, pag. 690.

*** *Bloch,* Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels beim Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1905, LXXXIII, pag. 499.

† *Pfeil,* Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1903, XL, pag. 1.

Gichtkranken.* Es handelt sich also bei der Gicht nicht nur um eine Vermehrung der Harnsäure im allgemeinen, sondern im besonderen um eine Steigerung der endogenen Harnsäure im Blut.

Worauf ist nun dieser gesteigerte Harnsäuregehalt zurückzuführen? An eine vermehrte Entstehung von Harnsäure im Körper des Gichtikers ist kaum zu denken. Wir kennen keine einzige Erscheinung, die darauf hindeuten würde. Vor allem fehlt bei der Gicht die Vermehrung der Harnsäureausscheidung, die als regelmäßiges Ereignis bei den Erkrankungen uns entgegentritt, bei welchen wir mit Sicherheit eine erhöhte Harnsäurebildung als Ursache der Anhäufung der Harnsäure im Blut kennen.

Es ist demnach nur an eine Störung der Ausscheidung oder an eine Beeinträchtigung der Zersetzung der Harnsäure zu denken.

Die Ausscheidung der Harnsäure zeigt zweifellos ein von der Norm deutlich abweichendes Verhalten. Dabei ist wohl zu unterscheiden zwischen dem Anfall und der anfallsfreien Zeit.

In der anfallsfreien Zeit sind bei purinfreier Nahrung gewöhnlich nur Werte beobachtet worden, welche die untere Grenze der Normalwerte kaum erreichen.** Doch sind in dieser Hinsicht noch weitere Untersuchungen erforderlich. Stärker aber fallen Unterschiede in die Augen bei Einfuhr von purinhaltiger oder gar purinreicher Nahrung. Während dadurch beim Gesunden die Harnsäure im Urin rasch steigt und dann bald wieder ihren Normalwert erreicht, ist die Steigerung beim Gichtiker eine sehr viel geringere und zieht sich die Ausscheidung auf eine beträchtlich längere Zeit hinaus.***

In den Zeiten des akuten Gichtanfalles verläuft die Harnsäurekurve im Urin in der Regel in ganz charakteristischer Linie, die in richtiger Weise zuerst von *His*† und *Magnus-Levy*†† gezeichnet wurde. Nach einem freilich nicht immer klar ausgeprägten Absinken — dem ersten Depressionsstadium — erhebt sich die Harnsäureausscheidung direkt im Anschluß an das Auftreten des Anfalles rasch und mächtig in die Höhe, es tritt die schon von *E. Pfeiffer*††† beschriebene paroxysmale Harnsäureflut ein. Sie währt ein paar Tage. Ihr folgt wiederum ein Absinken — das zweite Depressionsstadium. Dieses Verhalten der Harnsäureausscheidung ist nicht nur bei Aufnahme von Harnsäure bildendem Material zu beobachten, sondern in ganz der gleichen Form verläuft die Kurve auch bei vollkommen purinfreier Nahrung (*Brugsch* a. a. O.). Zweifellos findet also vor dem Anfall eine Anstauung der Harnsäure im Körper statt, deren Ausgleichung während des Anfalls angebahnt wird. Aber gleich nachher macht sich das Bestreben der Retention wieder geltend.

---

* *Brugsch* und *Schittenhelm*, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1907, IV, pag. 438.

** Zum Beispiel *Brugsch*, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1906, II, pag. 619.

*** *Soetbeer*, Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnsäure bei Arthritis urica. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1904, XL, pag. 25.

† *His*, Untersuchungen an Gichtikern. Wiener med. Blätter, 1896, pag. 291. Derselbe, Die Ausscheidung der Harnsäure im Urin des Gichtkranken. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1900, LXV, pag. 156.

†† *Magnus-Levy*, Über Gicht. Zeitschr. f. klin. Med., 1899, XXXVI, pag. 353.

††† *E. Pfeiffer*, Über die Ausscheidungen im Urin während des akuten Gichtanfalles. Berliner klin. Wochenschr., 1896, pag. 319.

Bekanntlich hat schon *Garrod* eine dauernd herabgesetzte Harnsäureausscheidung bei der Gicht angenommen und mit einer solchen die Harnsäureüberladung des Blutes erklärt. Es geht aber nicht an, aus den Eigentümlichkeiten in dem Erscheinen der Harnsäure im Urin ohne weiteres eine Nierenerkrankung als Ursache für die Gicht zu postulieren, wie das vielfach geschehen ist. Man wurde darin insofern bestärkt, als frühere Untersuchungen bei der Nephritis, speziell der Schrumpfniere, gleichfalls eine Harnsäureretention erkennen ließen. Es hat sich aber später herausgestellt, daß zwar bei Nephritis eine Behinderung der Harnsäureausscheidung eintreten kann, daß aber die Harnsäure im allgemeinen zu den leicht ausscheidbaren Stoffen gehört. Wird sie in verminderter Menge eliminiert, so zeigt dies schon eine beträchtliche Niereninsuffizienz an, bedingt durch weitgehende anatomische Veränderungen. Wenn nun auch im Verlauf der Gicht das Einsetzen einer Nierenschrumpfung die Regel ist, so gilt das doch erst für die späteren Stadien. Viele Jahre hindurch fehlt in der Regel jedes Zeichen einer stärkeren Nierenläsion. Schließt man sich auch der Ansicht *Ebsteins* von dem Vorkommen einer primären Nierengicht an, so können doch die hierbei beschriebenen kristallinischen Uratablagerungen in den Nieren nicht als die Folge einer mangelhaften Sekretion der Harnsäure durch die Nierenepithelien angesehen werden. Jedenfalls kann man nicht an bekannte Gewebsveränderungen in den Nieren als Ursache für die Harnsäureansammlung im Blut denken. Will man die Retention der Harnsäure als kausales Moment in den Vordergrund stellen, so muß man sich zunächst zu der Annahme von „funktionellen Störungen" herbeilassen. Es ist aber zu bemerken, daß exogene Harnsäure vom Gichtiker in reichlicher, von der Norm merklich nicht abweichender Menge ausgeschieden werden kann.

Man kann aber auch an Veränderungen in der Ausscheidung denken, ohne daß eine gestörte Nierenfunktion als die Ursache hierfür angesehen werden muß. Schon früher hat *Pfeiffer** den Gedanken verfochten, daß die Harnsäure im Körper des Gichtikers in einer Form zirkuliere, welche ihre Abscheidung durch die Nieren erschwere, sie weniger „harnfähig" mache. Wenn auch die Anschauung *Pfeiffers* sich als nicht haltbar und die von ihm beigebrachten Beweise sich nicht als stichhaltig erwiesen haben, so ist doch in der Idee selbst etwas gelegen, so daß sie von *Minkowski*, freilich in ganz anderer Form, wieder aufgegriffen wurde.

*Minkowski*** nimmt, ausgehend von der Tatsache, daß die Harnsäure (und die Nucleinbasen) mit der Nucleinsäure eine lockere Verbindung eingeht, an, daß sie auch im Organismus in ähnlicher Weise an Nucleinsäure oder ein anderes Spaltungsprodukt des Nukleins gebunden kreist. In diesem Zustand ist sie nach *Minkowskis* Hypothese ausscheidungsfähig und gleichzeitig läßt sie sich mit den gewöhnlichen Ausfällungsmethoden im Blut nicht nachweisen. *Minkowski* denkt nun daran, daß bei der Gicht nicht alle Harnsäure in dieser normalen Bindung zirkuliert, sondern daß wenigstens ein Teil, der sich dann mit Silber ausfällen läßt, in anderer Bindung im Blut sich befindet, wodurch die Ausscheidung durch die Nieren erschwert erscheint. Einwandfreie Beweise für die Richtigkeit

* *Pfeiffer*, Harnsäureausscheidung und Harnsäurelösung. VII. Kongr. f. innere Med., 1888, pag. 337. Derselbe, Die Gicht und ihre Behandlung. 2. Aufl. Wiesbaden 1891.
** *Minkowski*, Die Gicht. 1903, pag. 189.

der *Minkowski*schen Hypothese bestehen nicht, manches läßt sich mit ihr nicht ganz in Einklang bringen. Dies gilt namentlich von der Tatsache, daß auch beim völlig gesunden Menschen durch reichliche Zufuhr von Nucleinkörpern größere Mengen von Harnsäure im Blut nachweisbar werden, wo keine Veranlassung gegeben ist, an eine solche abnorme Bindung zu denken.

Die dritte Möglichkeit für die Harnsäurevermehrung im Blut, der in neuerer Zeit am meisten nachgegangen wird, finden wir in einer geringeren Zersetzlichkeit der Harnsäure im Organismus. Seitdem der Gang der Harnsäurezerlegung unter normalen Verhältnissen uns klarer geworden ist, konnte man auch dieser Frage experimentell näher treten. *Brugsch* und *Schittenhelm** namentlich haben darüber eingehende Untersuchungen angestellt, die sie dahin zusammenfassen, daß im Körper des Gichtikers die fermentativen Vorgänge, die zur Zerlegung der Harnsäure, zur Urikolyse, führen, gestört seien. Sie folgern das insbesondere daraus, daß bei der Gicht in den verschiedensten Organen Harnsäure abgelagert sich findet, während doch sonst die Organe keine Harnsäure enthalten und in Versuchen mit Organbrei, am deutlichsten in den Nieren, eine intensive Zerstörung von Harnsäure beobachtet wird. Hieraus sei zu ersehen, daß bei der Gicht den betreffenden Organen dieses Vermögen in mehr oder minder ausgesprochenem Maße abhanden gekommen sei.

Daß sich mit einer solchen Hypothese manches erklären läßt, ist zweifellos. Aber anderes macht zum mindesten noch eine Erweiterung derselben notwendig.

Mit der Annahme einer einfachen Herabsetzung der Urikolyse etwa analog der Herabsetzung des Verbrennungsvermögens für Zucker beim Diabetes mellitus läßt sich zwar die Anhäufung von Harnsäure im Blut, nicht aber der niedrige Harnsäurewert im Urin des Gichtkranken und die geringere und auf längere Zeit hinaus sich erstreckende Ausscheidung der Harnsäure nach Zufuhr von purinhaltiger Kost verstehen. Denn es wäre zu erwarten, daß eine Abschwächung des urikolytischen Vermögens nicht nur zu einer Steigerung des Harnsäuregehaltes im Blut, sondern auch zu einer reichlichen Ausschwemmung der Harnsäure mit dem Urin führe, sowie wir beim Diabetes die Glykämie von der Glykosurie gefolgt sehen. Neben der verminderten fermentativen Zerlegung bedarf man also wohl noch der Annahme einer weiteren Störung im Purinkörperstoffwechsel, etwa einer verminderten Ausscheidung. Die schon angeführten Bedenken, welche gegen eine solche Annahme bestehen, haben *Brugsch* und *Schittenhelm* veranlaßt, an eine neben der Herabsetzung des Zersetzungsvermögens bestehende geringere oder verzögerte Bildung der Harnsäure aus Nukleinkörpern zu denken. Sie fassen demnach die Gicht als eine Fermentanomalie des gesamten Nucleinstoffwechsels auf, der gegenüber der Norm verlangsamt sein soll. Aber auch zur Sicherstellung dieser Hypothese ist der Beweis noch zu erbringen.

Was von den Störungen des Purinkörperumsatzes als sicheres Fundament für eine Gichttheorie herausgegriffen werden kann, ist demnach

---

* Zusammengestellt in: *Brugsch* und *Schittenhelm*, Die Gicht, ihr Wesen und ihre Behandlung. Therap. der Gegenwart, 1907, pag. 338. — *Schittenhelm*, Natur und Wesen der Gicht. Beiheft z. Med. Klinik, 1907, pag. 89. — *Brugsch* und *Schittenhelm*, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschr. f. exp. Path. und Therap., 1907, IV, pag. 480.

noch immer nicht allzuviel. Die Schwierigkeiten aber häufen sich, wenn man nicht bei der Frage stehen bleibt, wodurch kommt es zu der Harnsäureanhäufung im Blut, sondern wenn man weiter forscht, welche Veränderungen die Ablagerung der harnsauren Salze in den Geweben bedingen und welche Vorgänge den Gichtanfall auslösen.

Die Ablagerungen finden sich in zahlreichen Geweben des Gichtikers. Sie bestehen zum größten Teil aus saurem harnsaurem Natron (Mononatriumurat), zum kleineren Teil aus harnsaurem Kalk. Wenn es auch nicht unmöglich erscheint, daß die Urate an Ort und Stelle sich bilden, so wird doch fast allgemein angenommen, daß sie mit dem Blutstrom an die Ablagerungsstätten getragen werden. Die rasche Entstehung und das schnelle Wachstum der Herde, der bedeutende Umfang, den sie erreichen können, läßt die letztere Annahme als die viel plausiblere erscheinen.

Auf welche Ursachen geht die Abscheidung dieser harnsauren Salze zurück? Manche waren geneigt, einfach den höheren Harnsäuregehalt des Blutes bei der Gicht dafür verantwortlich zu machen. Es sollte eine so starke Anreicherung mit Harnsäure eintreten, daß das Blut nicht mehr imstande wäre, diese in Lösung zu halten. Aber wir finden bei anderen Erkrankungen, die auch eine länger dauernde Harnsäureüberschwemmung des Blutes mit sich bringen, z. B. bei der Leukämie, solche Abscheidungen nicht. Zudem konnte *Klemperer** zeigen, daß eine Sättigung des Blutes bei der Gicht gar nicht besteht. Denn das Gichtikerblut vermag noch recht beträchtliche Mengen zugesetzter Harnsäure zu lösen. Der Einwand, der *Klemperer* gemacht wurde, daß es sich in seinen Versuchen nicht nur um eine Lösung, sondern vielmehr um eine Zerstörung der Harnsäure durch das Blut gehandelt habe, ist durch sichere Beweise nicht belegt und wird um so weniger wahrscheinlich, als *Brugsch* und *Schittenhelm*** auf Grund ihrer Versuche dem Blut jede harnsäurezerstörende Wirkung absprechen. Daß aber die Menge der im Blut zirkulierenden Harnsäure doch für die Entstehung des akuten Gichtanfalles von Bedeutung ist, das zeigt uns die häufig beobachtete Erscheinung, daß durch reichliche Nucleinzufuhr direkt ein Anfall ausgelöst werden kann.

Die alte Lehre, welche die Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes als Ursache für die Harnsäureablagerungen ansah, ist durch die Untersuchungen von *Löwy****, *Strauß*†, *Klemperer*††, *Magnus-Levy*†††) u. a. gestürzt. Die angenommene Verminderung der Blutalkalescenz existiert nicht und Krankheiten, bei welchen sicher eine solche besteht, führen auch bei reichlicher Zufuhr von purinhaltigem Material zu keinen Harnsäureabscheidungen. Man übersah hierbei auch ganz, daß die Ablagerungen aus Salzen der Harnsäure, vorzugsweise aus saurem harnsaurem Natron, bestehen und nicht aus Harnsäure selbst. Während aber diese allerdings

---

* *Klemperer*, Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Deutsche med. Wochenschr., 1895, pag. 655.

** *Brugsch* und *Schittenhelm*, Beziehungen zwischen Blut und Harnsäure. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., 1907, IV, pag. 446.

*** *Löwy*, Über die Alkalescenzverhältnisse des menschlichen Blutes. Zentralbl. f. d. med. Wissensch., 1894, pag. 785.

† *Strauß*, Über das Verhalten der Blutalkalescenz des Menschen. Zeitschr. f. klin. Med., 1896, XXX, pag. 317.

†† *Klemperer*, a. a. O.

††† *Magnus-Levy*, a. a. O.

aus weniger stark alkalischen Lösungen leichter auskristallisiert, gilt das für jene durchaus nicht. Sie verlieren vielmehr durch Steigerung der Alkalescenz an Löslichkeit.

Wie schon lange bekannt, finden am regelmäßigsten und in größtem Umfang die Ablagerungen der harnsauren Salze in den Knorpeln statt. Man suchte das bisher mit der mangelhaften Zirkulation in dem Knorpelgewebe zu erklären. Doch mag daneben und vielleicht noch in höherem Maße eine andere Ursache mitwirken. Die Harnsäureverbindungen scheinen eine verschiedene Affinität zu den verschiedenen Geweben zu haben und *Almagia** und *Brugsch* und *Citron*** konnten experimentell ein besonders großes Absorptionsvermögen des Knorpels gegenüber der Harnsäure nachweisen. Man kann sich denken, daß bei der Gicht das Absorptionsvermögen nicht nur des Knorpels, sondern auch anderer Gewebe in pathologischer Weise gesteigert ist, so daß diese besondere Affinität eine Retention von Harnsäure in den Geweben zur Folge hat. Diese Retention wäre aber, entgegen den früheren Anschauungen, nicht durch eine Herabsetzung der Ausscheidung oder durch eine verminderte Zerlegung der Harnsäure veranlaßt, sondern durch eine ganz spezifische Veränderung der Gewebe. Diese Auffassung ist besonders von *Umber**** betont worden. Man ist dabei gezwungen — und es steht dem nichts im Wege — das Blut in gleiche Linie mit den übrigen Organen zu setzen und auch ihm die gesteigerte Absorption für Harnsäure zuzuschreiben. Denn die höheren Harnsäurezahlen im Blut ließen sich sonst nicht verstehen.

Es ist nicht unmöglich, daß die größere oder geringere Absorption der Harnsäure mit dem verschiedenen Gehalt der Gewebe an Kochsalz und anderen Salzen zusammenhängt. Durch eingehende Untersuchungen haben *His* und *Paul*† die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und ihrer Salze klargelegt und gezeigt, daß, wie die Löslichkeit der Harnsäure selbst durch Säurezusatz herabgesetzt, so das Natriumurat durch Salzlösungen infolge der eintretenden Dissoziationsvorgänge an Löslichkeit wesentlich einbüßt, so daß schon der Kochsalzgehalt des Blutes die Löslichkeit desselben in Wasser um mehr als das Zehnfache einschränkt. Gleiches bedingen andere Natriumsalze, wie auch die Salze des Kaliums, des Lithiums usw.

Auf den Versuchsergebnissen von *His* und *Paul* hat in neuerer Zeit *van Loghem*†† weitergebaut. Er hat hauptsächlich Kaninchen, aber auch Hunden Harnsäure subkutan eingespritzt, die nach einiger Zeit gelöst wird und an deren Stelle dann Uratablagerungen auftreten. Die Entstehung dieser Ablagerungen wurde durch Darreichung von Alkali in sehr deutlicher Weise begünstigt, während bei Verfütterung von Salzsäure

---

* *Almagia*, Über das Absorptionsvermögen der Knorpelsubstanz für Harnsäure. *Hofmeisters* Beiträge, 1906, VII, pag. 446.

** *Brugsch* und *Citron*, Über die Absorption der Harnsäure durch Knorpel. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap., 1908, V, pag. 131.

*** *Umber*, Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Die Therap. d. Gegenw., 1908, pag. 73.

† *His* und *Paul*, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1900, XXXI, pag. 1 und 64.

†† *van Loghem*, Experimentelles zur Gichtfrage. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1905, LXXXV, pag. 416. — Derselbe, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels, 1907, II, pag. 244.

die Lösung der Harnsäure in viel geringerem Grad erfolgte und die Bildung der Urate ausblieb. Das letztere konnte von *Silbergleit** durchaus bestätigt werden.

In jüngster Zeit ist dem Auftreten von Aminosäuren, speziell von Glykokoll, im Urin von Gichtkranken besondere Beachtung geschenkt worden, nachdem *Ignatowski*** aus dem Urin von Gichtikern regelmäßig erhebliche Mengen dieser Substanz hatte gewinnen können. Man hat das Glykokoll im Urin auf die Harnsäure zurückgeführt, weil bei der hydrolytischen Spaltung der Harnsäure im Reagensglas Glykokoll auftritt. Namentlich *Hirschstein**** hat diese Frage eingehend geprüft. Er glaubt feststellen zu können, daß auch bei der Behandlung mit Alkali aus Harnsäure Glykokoll entstehe und daß nur bei reichlicher Purinkörperzufuhr Glykokoll im Urin des Gesunden auftrete, demnach in der Tat ein Abkömmling der Harnsäure sei. Nach ihm soll ferner die Ausscheidung des Glykokolls im Gichtanfall in genau entgegengesetzter Kurve verlaufen wie die der Harnsäure, indem mit dem Sinken der Harnsäuremenge vor und nach dem Anfall die Glykokollausscheidung steigt, während sie zur Zeit der Harnsäureflut im Anfall kleiner wird und ganz versiegen kann. Das Verhalten des Glykokolls im Urin des gesunden und kranken Menschen bedarf aber noch eingehender Untersuchungen und die *Hirschstein*schen Resultate müssen noch nachgeprüft werden, da ihnen auf experimenteller Grundlage widersprochen worden ist.†

In besonderer Weise hat *Kionka*†† das Auftreten von Glykokoll im Urin des Gichtikers zur Formulierung einer neuen Gichttheorie benutzt. Wenn diese Theorie auch kaum mehr aufrecht erhalten werden kann, so soll sie doch der Vollständigkeit halber in kurzen Sätzen Erwähnung finden. *Kionka* meint, es könne sich bei der Gicht um eine Störung des Gesamteiweißstoffwechsels handeln, bedingt durch Veränderungen in der Leberfunktion. Nach ihm handelt es sich um eine mangelhafte Tätigkeit des harnstoffbildenden Fermentes in der Leber (und vielleicht auch in anderen Organen). Es sammeln sich daher nach seiner Meinung Vorstufen des Harnstoffs im Körper an, insbesondere das Glykokoll, und dieses bedingt das Ausfallen der Urate und damit den Gichtanfall. Die Grundlagen der *Kionka*schen Theorie sind von verschiedenen Seiten, besonders von *Brugsch* und *Schittenhelm*, als sehr unsichere gekennzeichnet worden und es ist nicht mehr anzunehmen, daß dieser Theorie eine Bedeutung für die Erkenntnis der Vorgänge bei der Gicht zukomme.

---

* *Silbergleit*, Über den Einfluß der Salzsäure auf experimentell erzeugte Harnsäuredepots. Therapie d. Gegenwart, 1906, pag. 387.

** *Ignatowski*, Über das Vorkommen von Aminosäuren im Harn vorzugsweise bei der Gicht. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1904, XLII, pag. 371.

*** *Hirschstein*, Die Beziehungen von Glykokoll zur Harnsäure. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1907, IV, pag. 118.

† S. *Brugsch* und *Schittenhelm*, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1907, IV, pag. 538 — Dagegen *Hirschstein*, Weitere Ergebnisse über die Entstehung von Glykokoll aus Harnsäure. Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 1908, LIX, pag. 401.

†† *Kionka*, Glykokoll und Harnstoff in ihren Beziehungen zur Harnsäure. Eine Theorie der Gicht. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1905, II, pag. 17. — *Frey*, Das Krankheitsbild „Gicht“ nach *Kionkas* Theorie. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther., 1905, II, pag. 36.

Es ist vielfach hin und her gestritten worden, auf welche Ursachen die bei der regulären Gicht mit den Ablagerungen einhergehenden Schmerzanfälle zurückzuführen seien und in welchem Zusammenhang sie mit der Harnsäureabscheidung stehen. Anatomisch findet man in den ausgebildeten Gichtherden Gewebsveränderungen in Form von Nekroseherden, in deren Umgebung und in welchen die kristallinischen Harnsäureverbindungen liegen. *Ebstein** vertritt die Anschauung, daß die Uratablagerungen sekundär erfolgten im Anschluß an primäre Ernährungsstörungen des Gewebes, die allmählich nekrotisierende und zum Gewebstod führende Veränderungen hervorrufen. Denn er sah niemals die Urate im gesunden Gewebe auskristallisieren, sondern ihm zeigte das Gewebe immer alle Erscheinungen des vollkommenen Abgestorbenseins. Die Ernährungsstörung selbst soll nach seiner Anschauung bedingt sein durch die zunächst in flüssiger Form an circumscripten Stellen sich bildende, schwerlösliche Harnsäureverbindungen enthaltende „gichtische Substanz".

Gegen diese *Ebstein*sche Theorie sind aber schwere Bedenken zu erheben. Denn es ist von verschiedenen Seiten nachgewiesen worden, daß die Uratkristalle in anatomisch vollkommen intaktem, keine Spur von Nekrose zeigendem Gewebe sich finden können.** Dies erkennt man sehr deutlich an Gichtknoten, welche auch klinisch so oft absolut keine entzündlichen Reaktionen darbieten und in deren nächster Umgebung das völlig gesunde Gewebe die Einlagerungen der kristallinischen Nadeln enthält. Wenn solche Abscheidungen im Gesunden vorkommen, so steht der Annahme nichts im Wege, daß auch die entzündlichen Vorgänge bei den akuten Gichtanfällen in einem Gewebe sich abspielen, in dessen Maschen schon vorher Kristalle von harnsauren Verbindungen sich abgesetzt haben. Und so wird denn entgegen der Anschauung *Ebsteins* von vielen betont, daß in vollkommen gesundem Gewebe die Urateinlagerungen sich finden und daß erst mit ihrer Abscheidung und durch sie die entzündlichen und nekrotisierenden Gewebsveränderungen zur Entwicklung kommen.

*Minkowski**** hält auf Grund seiner Untersuchungen noch eine ganz andere Anschauung für möglich. Er wirft die Frage auf, ob nicht die Veränderungen im gichtischen Gewebe der Hauptsache nach überhaupt keine nekrotischen Vorgänge darstellen, sondern vielmehr als Druckatrophie, bedingt durch die Einlagerung der uratischen Massen, anzusehen seien.

Bedeutungsvoll für die Auffassung dieser Verhältnisse sind die Untersungen, welche das Verhalten der Harnsäure und ihrer Verbindungen nach Einspritzung in das lebende Gewebe verfolgen, wie sie von *Ebstein*†, *His*

---

* *Ebstein*, Die Natur und Behandlung der Gicht. 2. Aufl., 1906, pag. 77 ff.

** *Riehl*, Zur Kenntnis der Gicht. Wiener klin. Wochenschr., 1897, pag. 761. — *Freudweiler*, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1899, LXIII, pag. 266. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten. Ibid., 1901, LXIX, pag. 155. — *Aschoff*, Histologische Untersuchungen über Harnsäureablagerungen. Verhdlg. d. Deutschen path. Gesellschaft, 1899 u. 1900. — *Rosenbach*, Zur pathologischen Anatomie d. Gicht. *Virchows* Arch., 1905, pag. 179.

*** *Minkowski*, Die Gicht in *Nothnagels* Handbuch, 1903, pag. 223.

† *Ebstein* und *Nicolaier*, Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. *Virchows* Arch., 1896, CXLIII, pag. 337.

und *Freudweiler**, *van Loghem***, *Soetbeer* und *Ibrahim****, *Wiechowski*† angestellt worden sind. Aus ihnen ergibt sich, daß Harnsäure und harnsaures Natron subkutan injiziert verschieden starke lokale Entzündungsprozesse hervorrufen können und daß wenigstens die Harnsäure selbst als allgemeines Körpergift zu wirken vermag. Die Harnsäure wird nach diesen Untersuchungen, deren Resultate freilich in manchen Einzelheiten differieren, im Gewebe in einiger Zeit gelöst. An ihrer Stelle erscheinen Nadeln von Natriumurat in ähnlicher Anordnung, wie sie sich im Gichttophus finden. Diese verschwinden langsam wieder, indem sie teils aufgelöst, teils von Phagocyten aufgenommen werden. Der ganze Vorgang läuft mit entzündlichen Erscheinungen im Gewebe ab, und zwar haben *His* und *Freudweiler* sehr wahrscheinlich gemacht, daß diese Entzündungsvorgänge erst bei der Lösung der harnsauren Verbindungen sich entwickeln. Schon früher wurde ja bekanntlich der Gichtanfall als das Zeichen der Ausschwemmung der Harnsäure angesehen, als ein Symptom des Versuches des Organismus, sich der fremden Kristallablagerungen zu entledigen.

Die Harnsäure wirkt also als ein lokales Gift auf die Gewebe ein und es ist möglich, daß sie, in die Zirkulation gelangt, auch allgemeine toxische Wirkungen entfaltet. Eine solche Annahme findet ihre Stütze in dem Auftreten schwerer Allgemeinstörungen nach subkutaner Injektion. Und ferner haben Stoffwechseluntersuchungen zur Zeit des Gichtanfalles (aber auch manchmal in der anfallsfreien Zeit) eine beträchtliche Steigerung der Gesamtstickstoffausscheidung ergeben, die man wohl als eine toxische ansehen kann.††

Beim Überblicken aller dieser Ausführungen und Betrachtungen erkennt man, wie im einzelnen mancherlei wichtige Tatsachen in der letzten Zeit aufgedeckt worden sind, die als Fundamente einer Gichttheorie verwendet werden können. Mancher Baustein wird aber noch in andere Lage gerückt werden und mancher als unbrauchbar verworfen werden müssen. Was bis jetzt über das Wesen der Gicht zu sagen ist, geht über nur teilweise gestützte Hypothesen nicht hinaus. Wir haben aber durch die Aufstellung annehmbarer Hypothesen, durch die für und wider einen Gedanken beigebrachten experimentellen und kritischen Beweise, wie auf anderen Gebieten, so auch in der Gichtlehre vieles gelernt.

Für die **Behandlung** der Gicht freilich ist dabei noch nicht allzu viel herausgekommen. Zahlreiche therapeutische Versuche, der einen oder anderen Theorie zulieb angestellt, haben sich als fruchtlos erwiesen. Vieles, was empirisch lange Jahre mit guten Erfolgen angewendet worden war, wollten manche über Bord werfen, weil es mit bestimmten Anschauungen nicht harmonierte. Demgegenüber müssen wir eingestehen, daß wir in der Erkenntnis der Gicht noch keineswegs so weit sind, daß wir am Krankenbett seit langer Zeit augenscheinlich bewährte Heilfaktoren lediglich aus

---

* *His* und *Freudweiler*, a. a. O.

** *van Loghem*, a. a. O.

*** *Soetbeer* und *Ibrahim*, Über das Schicksal eingeführter Harnsäure im menschlichen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1902, XXXV, pag. 1.

† *Wiechowski*, Über das Verhalten der Harnsäure im menschlichen Organismus. Naturf. Vers., 1908.

†† *Magnus-Levy*, a. a. O. — *Kaufmann* und *Mohr*, Beitrag zur Alloxurkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1902, LXXIV, pag. 594.

theoretischen Bedenken fallen lassen dürften. Denn nicht nur die theoretischen Vorstellungen von dem Wesen und den einzelnen Symptomen der Gicht, sondern auch die versuchte Erklärung der Wirkung der Heilmittel kann falsch sein.

Mit allen Anschauungen übereinstimmend, theoretisch wohl begründet und praktisch erprobt ist die Forderung der möglichst geringen Zufuhr von purinhaltigen Stoffen. Denn damit vermögen wir wenigstens die Bildung der exogenen Harnsäure in weitem Umfang einzuschränken. Die kernreichen drüsigen Organe, wie Thymus, Leber, Niere, Milz, ferner Hirn, Fischeier (Kaviar), enthalten so große Mengen von Purinkörpern, daß sie dem Gichtiker rundweg verboten werden müssen. Aber auch das Muskelfleisch ist durch seinen Gehalt an Hypoxanthin eine ziemlich ergiebige Quelle für Harnsäure. Es darf also nicht absolut freigegeben werden und jedenfalls sollte man den Gichtkranken anhalten, einen guten Teil seines Eiweißbedarfes durch Milch, Käse, Eier und Pflanzeneiweiß zu decken, wobei aber darauf zu achten ist, daß dieser auch wirklich gedeckt wird. Sicher ist es vorteilhaft, die Eiweißzufuhr über das Notwendige nicht hinausgehen zu lassen und gewiß kann man namentlich bei körperlich nicht angestrengten Gichtikern auf einen ziemlich tiefen Eiweißwert herabgehen (bis auf etwa 60—70 *g* für einen 70 *kg* schweren Menschen). Aber man sollte sich hüten, auf die Dauer zu kleine Mengen von Eiweiß zu geben. Wie gar nicht so selten chronisch Nierenkranke durch allzu streng und allzu lang durchgeführte Diätkuren mit zu geringem Eiweißgehalt der Nahrung in einen schlechten Allgemeinzustand kommen, der nur durch zweckmäßigere Nahrung mit mehr Eiweiß behoben werden kann, so wird auch des Gichtkranken Körperzustand durch zu niedrige Eiweißzufuhr geschädigt.

Bei der Zubereitung ist jedenfalls dem Kochen des Fleisches vor dem Braten der Vorzug zu geben. Denn beim Kochen werden dem Fleisch nicht unbeträchtliche Mengen von Extraktivstoffen entzogen, die im gebratenen Fleisch zum Teil wenigstens als Harnsäurebildner dem Körper zugeführt werden. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den weißen und dunklen Fleischsorten scheint aber in dieser Hinsicht nicht zu bestehen.

Daß demnach eine vorwiegend vegetabilische Diät wegen ihres geringen Gehaltes an Purinkörpern manchem Gichtiker vorteilhaft ist, leuchtet ein. Auf der anderen Seite ist immer zu bedenken, daß mit der rein vegetabilischen Nahrung der Gesamtkalorien- und insbesondere der Eiweißbedarf schwieriger gedeckt wird und daß nicht jedermann die erforderlichen großen Massen von Nahrungsmitteln zu verarbeiten vermag.

Den Kohlehydraten und Fetten kommt wohl prinzipiell keine schädliche Bedeutung für den Gichtkranken zu. Die erfahrungsgemäß beste diätetische Regel für ihn ist: mäßig leben und Verdauungsstörungen meiden. In dieser Hinsicht ist die reichliche Aufnahme von bestimmten Kohlehydraten (Kuchen, Süßigkeiten) und auch von Fetten zu widerraten. Vor allem soll der Körper des Gichtkranken auf einen vernünftigen Ernährungszustand gebracht werden. Daher sind bei dem Fetten die Kohlehydrate und Fette nach individuellem Maße einzuschränken, dem Mageren werden sie, in richtigen Quantitäten erlaubt, nur nützen. Die sehr beträchtlichen Differenzen in den Anschauungen namhafter Gichtkenner über diesen Punkt lassen erkennen, daß in der Praxis hier die Verhältnisse durchaus ver-

schieden liegen. Die prinzipielle Betonung des Fettverbotes durch *Cantani* und die stärkere Einschränkung der Kohlehydrate durch *Ebstein* erscheint mir nach den praktischen Erfahrungen ebensowenig wie nach theoretischen Erwägungen genügend begründet und gerechtfertigt.

In keiner Kostform für die Behandlung der Gicht fehlt das Verbot oder jedenfalls eine weitgehende Einschränkung des Alkohols. Es ist sicher nicht notwendig, in jedem Fall jeden Tropfen Alkohol zu verbieten und namentlich leichte, reine Weine in geringen Quantitäten und allenfalls in verdünnter Form können bei Leuten, die daran gewöhnt sind und sich schwer davon trennen, wohl erlaubt werden. Wie aber der Alkoholismus gern als ätiologisches Moment mit der Gicht zusammengebracht wird, so geht auch aus neueren Versuchen von *Pollak* * hervor, daß er einen ähnlichen Einfluß auf die Harnsäureausscheidung haben kann, wie die Arthritis urica. Wie bei dieser, so zeigte sich auch bei Alkoholikern Retention und verschleppte Ausscheidung der Harnsäure. Reichliche und chronische Alkoholzufuhr vermag also störend auf den Nukleinstoffwechsel einzuwirken und man wird jedenfalls, wo praktische Erfahrung und experimentelle Forschung in gleichem Sinne sprechen, was in manchen anderen Fragen der Gichttherapie noch durchaus nicht der Fall ist, mit der Zufuhr von Alkohol sehr vorsichtig sein.

Der Genuß von Tee und Kaffee wird von manchen uneingeschränkt gestattet, obwohl dieselben Xanthin enthalten. Doch tragen in diesen Genußmitteln die Purinbasen Methylgruppen und es wurde nachgewiesen, daß sie in methyliertem Zustand, ohne zu Harnsäure oxydiert zu werden, in den Urin übergehen. In neuerer Zeit ist aber wieder zweifelhaft geworden, ob nicht doch Xanthin und Hypoxanthin aus ihnen entsteht und damit die Harnsäurebildung gefördert wird. Starke Kaffee- und Teeaufgüsse sind daher wohl besser zu vermeiden.

Nicht minder wichtig als die Regelung der Diät ist tüchtige, aber immer der Leistungsfähigkeit des Individuums angemessene körperliche Bewegung, die schon seit langem als bedeutungsvoller Faktor in der Gichtbehandlung angesehen wird. An ihrer Wirksamkeit wird von keinem gezweifelt, in jeder Bearbeitung der Gichttherapie wird sie empfohlen. Man kann zur Erklärung an eine durch die Muskeltätigkeit bedingte raschere und reichlichere Zerstörung der Purinkörper denken, doch wäre es bei unseren lückenhaften Kenntnissen noch müßig, darüber eingehend diskutieren zu wollen.

Aus der früheren Anschauung, daß das Ausfallen der Urate durch eine verminderte Alkalescenz des Blutes begünstigt werde, hat sich die Alkalitherapie der Gicht entwickelt. Die verschiedenen Alkalien, zuletzt namentlich Lithiumverbindungen in verschiedenster Form, wurden als Heilmittel verordnet und angepriesen. Wir wissen aber jetzt, daß eine verminderte Alkalescenz des Blutes bei der Gicht gar nicht besteht und somit auch nicht die Ursache für das Ausfallen der Urate sein kann. Die weitverbreitete Annahme der günstigen Erfolge der Alkalitherapie ist gewiß zum großen Teil auf die noch immer geübte Verquickung der Arthritis urica mit der urathischen Diathese, der Bildung von Harnsäuregrieß

* *Pollak*, Die Harnsäureausscheidung bei Gicht und Alkoholismus. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1907, LXXXVIII, pag. 224.

und Harnsäuresteinen in den Harnwegen zurückzuführen. Die beiden Erkrankungen sind aber grundsätzlich auseinanderzuhalten, sie haben nichts miteinander gemein. Bei der Gicht besteht eine Störung im Purinstoffwechsel, wenn wir auch die Ursachen hierfür und manche Einzelheiten noch nicht kennen. Sie ist begleitet von einem erhöhten Harnsäuregehalt des Blutes und von einer Aufspeicherung von harnsauren Salzen in den Geweben. Bei der Urolithiasis kennen wir keine Veränderungen im Umsatz der Purinkörper. Bei ihr fällt die Harnsäure durch Veränderungen in der Beschaffenheit des Urins nicht mehr eigentlich in den inneren Organen, sondern vielmehr erst in den ausführenden Wegen aus. Da vermag eine Beeinflussung der Reaktion des Harnes im Sinne einer höheren Alkalescenz vielleicht etwas zu erreichen, bei der Gicht aber nicht.

Die Untersuchungen und Betrachtungen, die mit Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Verhältnisse in Lösungen von harnsauren Salzen und im Blut angestellt worden sind, haben ergeben, daß ein stärkerer Alkaligehalt die Löslichkeit der Urate herabsetzt. Solche Erkenntnis hat *v. Loghem* dazu geführt, am Tier den Versuch zu machen, den Alkalescenzgrad der Säfte durch Zufuhr von Salzsäure herabzumindern, wobei er die nach Harnsäureinjektionen sonst auftretenden Kristallhaufen von Natriumurat vermißte. Diese Beobachtungen wurden als Stütze für die schon vorher von *Falkenstein** eingeführte Behandlung der Gicht mit großen Dosen Salzsäure herangezogen. Es scheint mir aber nicht tunlich, die *v. Loghem*schen Versuche jetzt schon zum Ausgangspunkt für eine neue Behandlungsweise der Gicht zu verwerten. Auch sind die brauchbaren Veröffentlichungen über die Salzsäuretherapie der Gicht noch zu wenig zahlreich und zu widersprechend, als daß man nicht noch zögern müßte, ihnen eine prinzipielle Bedeutung beizumessen. Wir sind noch nicht weiter, als daß wir eben im Einzelfall die Salzsäuretherapie versuchen können. Wie ein etwa zu beobachtender Nutzen zu erklären ist, darüber können wir keine Aussage machen. Möglicherweise wirkt das Mittel in gewissen Fällen nur auf sekundäre Symptome günstig ein.

Wie die Alkalien, so wurden auch andere Mittel, welche im Reagensglas die Harnsäure zu lösen vermögen, zur Behandlung der Gicht empfohlen, wie das Piperazin (Diäthylendiamin), das Lyzetol (weinsaures Dimethylpiperazin), das Lysidin (Methylglyoxalidin) usw. Ihre Wirkungslosigkeit ist auch praktisch erkannt worden, sie sind aus den Reihen der Gichtmittel gestrichen.

Wenn nun auch die Alkalitherapie der Gicht das Ziel, dem sie früher nachgestrebt hat, die Harnsäure durch Hervorrufung stärkerer Alkalescenz der Körperflüssigkeiten am Ausfallen zu verhindern, niemals erreichen wird, so wird man doch die Mineralwasserkuren nicht missen wollen und können. Das Versagen der genannten neueren Gichtmittel, auf die man so große Hoffnungen gesetzt hatte, wurde bald erkannt, die Überzeugung von der Wirksamkeit gewisser Mineralwässer hat sich seit langem aufrecht erhalten. Mag der Nutzen einfach in der reichlichen Durchspülung des Organismus, in einer Art Ausschwemmung der Harn-

---

* *Falkenstein,* Die Gicht. Berlin 1905. — Derselbe, Rückblick auf die 5jährigen Beobachtungen bei der Salzsäuretherapie der Gicht. Berliner klin. Wochenschr., 1907, pag. 1544. — Derselbe, Zur Behandlung der Gicht. Ibid, 1908, pag. 1649.

säureverbindungen liegen, mögen chemische Wirkungen mit in Betracht kommen, oder mögen alle die anderen Faktoren mitspielen, die zur Erklärung des Erfolges von Kuren in Badeorten gewöhnlich herangezogen werden, als da sind Herausreißen des Patienten aus den gewohnten Verhältnissen, geregelte, vernünftige Lebensweise, die Behandlung durch spezialistisch geschulte Ärzte usf., das ist nicht zu bezweifeln, daß die meisten Gichtiker in den für ihre Individualität passend ausgesuchten Kurorten sich wohl fühlen und länger anhaltende Besserungen ihres Leidens erzielen können.

Eine zweite Gruppe von Heilmitteln ist in der Therapie der Gicht verwendet worden nicht in dem Bestreben, einfache Lösungsmittel für Harnsäure im Organismus anzuhäufen, sondern vielmehr um leichter lösliche kompliziertere Harnsäureverbindungen entstehen zu lassen, wodurch die Harnsäure am Ausfallen verhindert werden soll. Solche Verbindungen bildet die Harnsäure mit dem Formaldehyd und man hat daher versucht, Stoffe einzuführen, welche im tierischen Organismus Formaldehyd abspalten, wie das Urotropin (Hexamethylentetramin), das Helmitol (Hexamethylentetraminverbindung der Anhydromethylenzitronensäure), das Neu-Urotropin (methylenzitronensaures Urotropin). Alle diese Mittel können in der gedachten Weise bei der Urolithiasis gegen die Bildung von Harnsäuresteinen in den Nierenwegen einwirken, bei der Gicht vermögen sie jedenfalls einen spezifischen Einfluß in dem Sinne, daß die Ablagerung von harnsauren Salzen in den Geweben verhindert würde, nicht zu entfalten. Daß sie nicht hin und wieder indirekt einen günstigen Einfluß ausüben, z. B. durch Anregung der Diurese, soll dabei keineswegs geleugnet werden.

Auch mit Nukleinsäure geht die Harnsäure leichter lösliche Verbindungen ein und nach *Minkowski* ist man geneigt, diesen oder ähnlichen Verbindungen für die Zirkulation der Harnsäure im Organismus eine besondere Rolle zuzuschieben. Aus der Nukleinsäure läßt sich die purinfreie Thyminsäure abspalten, der gegenüber der Harnsäure ähnliche Eigenschaften zukommen, wie der Nukleinsäure selbst. Diese Thyminsäure wurde unter dem Namen Solurol ebenfalls für die Praxis empfohlen. Daß die theoretischen Erwägungen, auf welchen ihre Empfehlung fußt, noch durchaus unsichere sind, ist früher erwähnt worden, und von bindenden praktischen Erfolgen zu reden, wäre gleichfalls noch verfrüht.

Als dritte Gruppe wurden gegenüber den bisher genannten Mitteln, welche eine leichtere Lösung und Ausfuhr der Harnsäure bezwecken, solche empfohlen, durch welche man eine Verminderung der Harnsäurebildung zu erzielen hoffte. Ein solches Mittel glaubte man in der Chinasäure gefunden zu haben, welche im Körper in die mit Glykokoll die Hippursäure bildende Benzoësäure übergeht. Dadurch sollte die theoretisch mögliche synthetische Entstehung von Harnsäure aus Glykokoll verhindert werden. In diese Gruppe gehören ferner das Chinatropin (chinasaures Urotropin), das Urol (Chinasäure mit Harnstoff), das Urosin (Chinasäure mit zitronensaurem Lithium), das Sidonal (Chinasäure mit Piperazin), von welchen besonders das letztere angepriesen und verwendet worden ist. Abgesehen davon, daß die direkte Bildung von Harnsäure aus Glykokoll noch keineswegs erwiesen ist, kommt dem synthetischen Aufbau von Harnsäure im Körper des Menschen sicherlich nur eine ganz untergeordnete

Bedeutung zu. Die Richtigkeit der theoretischen Vorstellung von der Art, wie diese Präparate wirken sollen, ist ganz und gar unbewiesen und das Vertrauen auf die ihnen zugeschriebenen Erfolge bei der Gicht ist rasch geschwunden.

Bei den mannigfachen Symptomen, wie sie der Arthritis urica eigen sind, bei dem unberechenbaren Ablauf der einzelnen Erscheinungen ist es fast selbstverständlich, daß manchem Patienten und seinem Beobachter von allen diesen Mitteln dieses oder jenes zeitweise einen wohltätigen Eindruck hinterlassen hat. Eine prinzipielle Bedeutung kommt sicherlich keinem einzigen zu, bei keinem kann man eine spezifische Beeinflussung des gichtischen Prozesses erkennen.

Wie der akute Gichtanfall zustande kommt, ist uns gänzlich unbekannt. Wir wissen nur, daß Traumen als auslösendes Moment gelten dürfen. So kann sich die Behandlung ausschließlich auf empirischen Pfaden bewegen. Alles, was gegen den Gichtanfall empfohlen wird, geht darauf hinaus, die Schmerzen zu lindern. Acidum und Natrium salicylicum, Aspirin, Antipyrin und andere Antipyretica, ferner Opium wirken in diesem Sinne. Eine Gruppe von Mitteln aber überragt die übrigen in der Zuverlässigkeit so sehr, daß man vielleicht bei diesen nicht nur an eine anästhesierende Wirkung zu denken berechtigt ist. Das sind die Colchicumpräparate, von welchen am meisten das Colchicin von *Merck* und dasjenige von *Houdé* zu empfehlen sind.

8. VORLESUNG.

Fortschritte auf dem Gebiete der Blutkrankheiten.

Von

H. Hirschfeld,

Berlin.

I. Zur allgemeinen Pathologie des Blutes und Technik der Blutuntersuchung.

Meine Herren! Auf wenig Gebieten der inneren Medizin ist in den letzten Jahren so emsig gearbeitet worden wie auf dem der Hämatologie, und die Wichtigkeit und Notwendigkeit exakter Blutuntersuchungen nicht nur in der Klinik, sondern auch in der Praxis wird immer mehr anerkannt. Gibt es doch eine große Zahl von Krankheiten, die man unmöglich ohne vorangegangene Blutuntersuchung diagnostizieren kann. Jeder weiß, daß man aus der Farbe der Haut und der Schleimhäute nicht immer einen Rückschluß auf die Beschaffenheit des Blutes machen kann, blaß aussehende Menschen brauchen nicht anämisch zu sein, bei blühender Gesichtsfarbe kann man doch ein oft erhebliches Manko an Blutkörperchen und Blutfarbstoff feststellen; es gibt Formen von Leukämie, in denen man jegliche Schwellung der Milz oder der Lymphdrüsen vermißt und man kennt Krankheitsbilder, die grob klinisch wegen der vorhandenen Milz- oder Drüsentumoren durchaus Leukämien gleichen und doch Affektionen ganz anderer Natur sind.

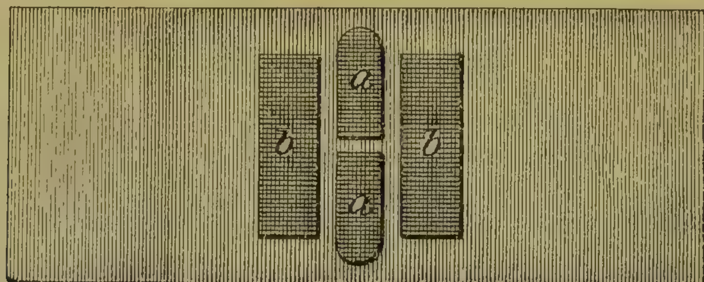
Aber nicht nur bei den Erkrankungen des Blutes selbst, sondern auch bei sonstigen Affektionen spielt die Blutuntersuchung oft differentialdiagnostisch eine bedeutende, vielfach ausschlaggebende Rolle. So spricht bei irgend einem Tumor zweifelhafter Natur eine gleichzeitig bestehende starke Anämie fast immer für Carcinom, eine erhebliche andauernde Eosinophilie bei Muskelrheumatismus muß nach neueren Erfahrungen mit großer Wahrscheinlichkeit an Trichinose denken lassen, Eosinophilie des Blutes und des Auswurfs bei asthmatischen Zuständen sichert die Diagnose eines echten Bronchialasthmas, die acuten Exantheme haben meist ein charakteristisches Blutbild usw.

Die moderne Chirurgie und operative Gynäkologie bedienen sich auch der Blutuntersuchungen, und zwar der Leukocytenzählung, zur Indikation operativer Eingriffe, beispielsweise bei Appendicitis und eitrigen

Erkrankungen der weiblichen Unterleibsorgane. Es ist daher nicht verwunderlich, daß auch unsere Untersuchungsmethoden einer ständigen Verfeinerung und Verbesserung unterworfen sind.

Es sollen hier nur die allerwichtigsten neuen Fortschritte auf diesem Gebiete kurz referiert werden. Was zunächst die Blutkörperchenzählung anbelangt, so ist hier in erster Linie die verbesserte und nach meinen Erfahrungen sehr empfehlenswerte Zählkammer von *Bürker* zu erwähnen, die in nebenstehender Fig. 2 abgebildet ist. Während bei der alten *Thoma-Zeiß*schen Zählkammer bekanntlich die runde, das Zählnetz tragende und den Boden der Kammer bildende Glasplatte durch einen Graben begrenzt, von einer erhöhten aus Glas bestehenden Umwandung umschlossen wird, auf welche man nach Beschickung des Apparates mit der Blutmischung die Deckplatte so fest aufdrücken muß, bis die *Newton*schen Farbenringe entstehen, ist die Konstruktion der *Bürker*schen Kammer eine viel praktischere. Der Übelstand beim Gebrauch der alten Vorrichtung bestand bekanntlich darin, daß sehr leicht beim Aufdrücken des Deckglases die Flüssigkeit nicht nur in den Graben hineinfloß, sondern auch zwischen Deck-

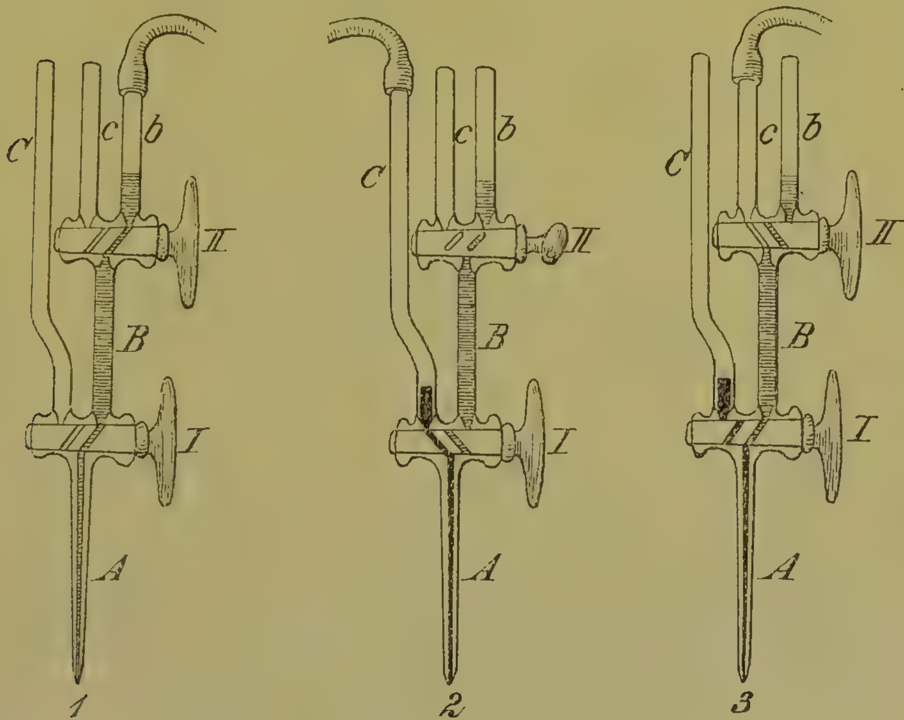
Fig. 2.



platte und die darunter befindliche erhöhte Umrandung eindrang. Dadurch wurde natürlich die Genauigkeit der Kammerhöhe beeinträchtigt und überhaupt war die ganze Prozedur ein wenig unangenehm, zumal man sehr schnell verfahren mußte, damit sich nicht die Blutkörperchen vorzeitig senkten. Die Konstruktion der *Bürker*schen Kammer ist nun folgende: Der Boden der Zählkammer wird durch eine länglich elliptische Glasplatte gebildet *(a)*, welche in der Mitte durch einen Graben in zwei symmetrische Teile gespalten ist. Jeder dieser Teile trägt ein Zählnetz, so daß man die Zählungen doppelt machen kann. Parallel diesem elliptischen Kammerboden und von ihm durch einen schmalen Graben getrennt, befinden sich zwei rechteckige Glasplatten *(b)*. Der Niveauunterschied zwischen der elliptischen Platte und den beiden rechteckigen Platten entspricht genau der notwendigen Kammerhöhe = $^1/_{10}$ *mm*. Wenn man nun eine Zählung ausführen will, so drückt man zuerst das Deckglas so lange fest auf die beiden rechteckigen Platten *b* an, bis die *Newton*schen Farbenringe deutlich sind, was ohne Schwierigkeiten möglich ist. Damit ist die Kammerhöhe ein- für allemal unverrückbar festgelegt. Nunmehr bringt man die Blutverdünnung tropfenweise an den Rand des Deckglases, worauf sie sich durch Kapillarität sofort einsaugt. Notwendig ist es allerdings, bei Gebrauch dieser Kammer die Zählung alsbald nach der Beschickung

vorzunehmen, weil natürlich allmählich die Flüssigkeit verdunstet und dadurch große Fehlerquellen entstehen können. Die alte *Thoma-Zeiß*sche Kammer konnte man unter Umständen stundenlang stehen lassen, da das in ihr befindliche Blut ja luftdicht abgeschlossen war. Das war aber auch der einzige Vorteil der alten Konstruktion. Es ist entschieden jetzt jedenfalls ratsamer und praktischer, sich der neueren *Bürker*schen Kammer zu bedienen. Eine besondere Schwierigkeit beim Blutkörperchenzählen bietet die exakte Aufsaugung der notwendigen Quantitäten Blut beziehungsweise Mischflüssigkeit bis zu den vorgezeichneten Marken. Um die Abmessung derselben ganz exakt ausführen zu können, sind neuerdings eine Reihe von kleinen Apparaten angegeben worden. Der exakteste dieser Apparate ist die von *May* erfundene Pipette, deren Konstruktion aus den neben-

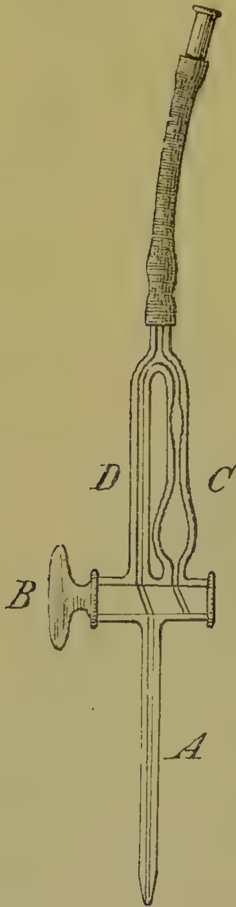
Fig. 3.



stehenden Figuren (Fig. 3) hervorgeht. Natürlich gibt es eine Pipette für weiße und eine andere für rote Blutkörperchen, beide nach demselben Prinzip, aber zu verschiedenen Verdünnungen, konstruiert. Die Röhre *A* dient zur Aufnahme des entnommenen Blutes, die Röhre *B* soll mit der notwendigen Menge Mischflüssigkeit gefüllt werden. Die beiden Hähne *I* und *II* sind doppelt durchbohrt. Bei der in Fig. 3 *(1)* gezeichneten Stellung kommuniziert der Hohlraum in der Röhre *A* mit dem in der Röhre *B* und letzterer mit dem in der Röhre *b*, auf welche bei Beginn der Zählung ein kleiner Gummischlauch zum Saugen aufgesetzt wird. Man beginnt nun mit dem Aufsaugen der Mischflüssigkeit, indem man bei der genannten Hahnstellung die Röhre *A* in letztere eintaucht und bei *b* so lange saugt, bis ein Teil der Mischflüssigkeit in die Röhre *b* eingedrungen ist, wie es die Fig. 3 *(1)* zeigt. Dann dreht man beide Hähne um 90° nach rechts und hat

somit in dem Hohlraum *B* in exakter Weise die notwendige Menge Mischflüssigkeit abgeschlossen. Dann dreht man Hahn *I* um weitere 90°, so daß der Hohlraum *A* mit der Röhre *C* kommuniziert, wie es Fig. 3 *(2)* zeigt. Dann muß man die noch in *A* befindliche Mischflüssigkeit auspusten und durch Alkohol und Äther alle Flüssigkeit aus derselben entfernen. Dann saugt man soviel Blut auf, bis ein Teil desselben in die Röhre *C* hineinsteigt, und dreht dann Hahn *I* wieder um 180°. Wenn man jetzt Hahn *II* ebenfalls um 90° dreht, so kann man, wie aus Fig. 3 *(3)* deutlich hervorgeht, Mischflüssigkeit und Blut zusammen in ein kleines, mit einer Glasperle versehenes und luftdicht verschließbares Fläschchen pusten und hat somit eine exakte Mischung von Blut und Verdünnungsflüssigkeit erzielt. Aus letztgenanntem Fläschchen wird dann mit Hilfe einer Pipette nach nochmaliger Durchschüttelung die zur Beschickung der Zählkammer notwendige Menge entnommen. Die Handhabung dieses Apparates ist keineswegs so kompliziert, wie aus dieser zum Verständnis notwendigen, etwas langatmigen Beschreibung hervorzugehen scheint, immerhin aber doch bedeutend zeitraubender wie bei Benutzung der gewöhnlichen Pipetten. Wegen seiner etwas komplizierten Handhabung scheint sich dieser Apparat nicht eingebürgert zu haben.

Fig. 4.

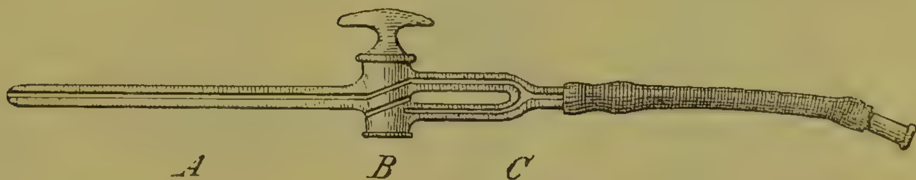


Ich glaube, daß eine von mir angegebene Modifikation der *May*schen Zählpipette sich für die Praxis besser eignet als der Originalapparat. Die sehr einfache Konstruktion derselben ist aus der nebenstehenden Fig. 4 wohl ohne weiteres ersichtlich. Der Abschnitt *A*, der oben durch den doppelt durchbohrten Hahn *B* abgeschlossen wird, dient zur Aufnahme des Blutes, der Teil *C* des U-förmigen Rohres trägt die zur Verdünnung des Blutes dienende Ampulle. Der Rauminhalt dieser Ampulle plus dem der Hahnbohrung ist hundert- beziehungsweise zehnmal so groß, als der zur Aufnahme des Blutes dienende Teil *A*. Man saugt nun zunächst, während *A* mit *C* kommuniziert, die Mischflüssigkeit bis zur Marke 100 beziehungsweise 10 auf, was ohne Schwierigkeit mit großer Exaktheit geschehen kann, da man sich ja dazu genügende Zeit lassen darf. Dann dreht man den Hahn um 180°, so daß jetzt der Teil *A* mit dem Teil *D* der U-förmigen Röhre kommuniziert, wie es Fig. 4 zeigt, und pustet dann die noch in *A* enthaltene Mischflüssigkeit sorgfältig aus. Nunmehr erfolgt die Aufsaugung des Blutes, welches bis in die Hahnbohrung hineindringen kann, man dreht dann den Hahn um 180° und läßt Blut und Verdünnungsflüssigkeit in ein kleines dem Apparat beigegebenes Glasfläschchen hineinlaufen und sorgt durch wiederholtes Ansaugen und Wiederzurückpusten für gründliche Mischung. Dann erfolgt die Beschickung der Zählkammer in der üblichen Weise. Die Handhabung dieses Apparates wäre noch einfacher, wenn nicht Hahnbohrung plus Ampulle, sondern die Ampulle allein hundert- beziehungsweise zehnmal größer wäre als *A* und man so verfahren würde, daß man zuerst das

Blut und danach erst die Mischflüssigkeit aufsaugte und die Mischung in der Ampulle selbst mit Hilfe einer Glasperle vornähme. Man brauchte dann kein gesondertes Mischgefäß. Dem steht aber in der Praxis eine unüberwindliche Schwierigkeit entgegen; es bleibt nämlich unter diesen Umständen immer etwas Blut in der Hahnbohrung, welche *A* mit der Ampulle verbindet. Infolgedessen mußte der Apparat wie oben beschrieben konstruiert werden.

Da man bei der Benutzung des sehr verbreiteten *Gower-Sahli*schen Apparates zur Hämoglobinbestimmung dieselben Schwierigkeiten mit der exakten Aufsaugung des Blutes zu überwinden hat, so habe ich nach dem Muster der eben beschriebenen *May*schen Pipette auch für diesen Apparat eine Präzisionspipette konstruieren lassen, die in nebenstehender Fig. 5 abgebildet ist. Der Teil *A* dient zur Aufnahme des Blutes und enthält genau $^1/_{20}$ cm^3. Der Teil *B* ist ein Hohlzylinder, in welchem ein doppelt durchbohrter Hahn drehbar ist. Der Teil *C* besteht aus einer U-Röhre, die mit einem weiteren kleinen Glasansatz kommuniziert, welcher den zum Saugen bestimmten Gummischlauch trägt. Je nach der Stellung des Hahnes kommuniziert nun die eine oder die andere der letztgenannten beiden Glasröhren mit dem Abschnitt *A*. Wenn ich nun Blut aufsauge, so muß

Fig. 5.



dasselbe durch *A* aufsteigen und mindestens bis in die Hahnbohrung hineingehen. Drehe ich jetzt den Hahn um 90°, so ist, wie man leicht sieht, in *A* genau $^1/_{20}$ cm^3 mit absolutester Genauigkeit abgeschlossen und kann nicht abfließen. Man hat jetzt Zeit, die Pipettenspitze von derselben etwa außen anhaftendem Blut zu säubern. Dreht man nun den Hahn um weitere 90°, so kommuniziert jetzt die andere Glasröhre mit *A* und man pustet nun das Blut in das Mischgefäß des Hämoglobinometers. Die ganze Prozedur dauert wenige Sekunden und ist mit keinerlei Schwierigkeiten verbunden. Der Teil *A* ist so lang gemacht, daß man damit fast bis auf den Boden des Mischgefäßes in die daselbst vorher vorschriftsmäßig hineingegossene $^1/_{10}$ Normalsalzsäure taucht. (Fabrikant beider Apparate: Leitz in Berlin.)

Galli hat einen Apparat konstruiert (Fig. 6), bei welchem das Ansaugen des Blutes mittelst eines durch eine Schraube beweglichen Kolbens geschieht. Wie aus nachstehender Figur hervorgeht, kann man durch Drehungen der Schraube *f* eine sehr langsame Aufsaugung des Blutes herbeiführen. Die Bewegung des Kolbens wird durch ein Köpfchen *(h)* reguliert, welches in einer Spalte *i* läuft, die genau so lang ist, daß die eiförmige Erweiterung der Pipette durch den Zug der Schraube gefüllt wird. Um das Blut bis zur Marke 1 anzusaugen, werden nur vorsichtige Schraubenbewegungen ausgeführt. Nachdem man dann die Pipette in die Zusatzflüssigkeit getaucht hat, zieht man rasch den Kolben an, so daß die

ampullenartige Erweiterung ungefähr gefüllt wird. Um diese dann bis zum Teilstrich 101 genau zu füllen, benutzt man wieder die Schraube.

Während bei diesem *Galli*schen Apparat die mechanische Saugvorrichtung mit der Pipette direkt verbunden ist, hat neuerdings *Hirt* einen Präzisionssauger für kleinste Flüssigkeitsmengen und insbesondere auch für die Blutkörperchenzählung angegeben, der mit jeder gewöhnlichen Pi-

Fig. 6.

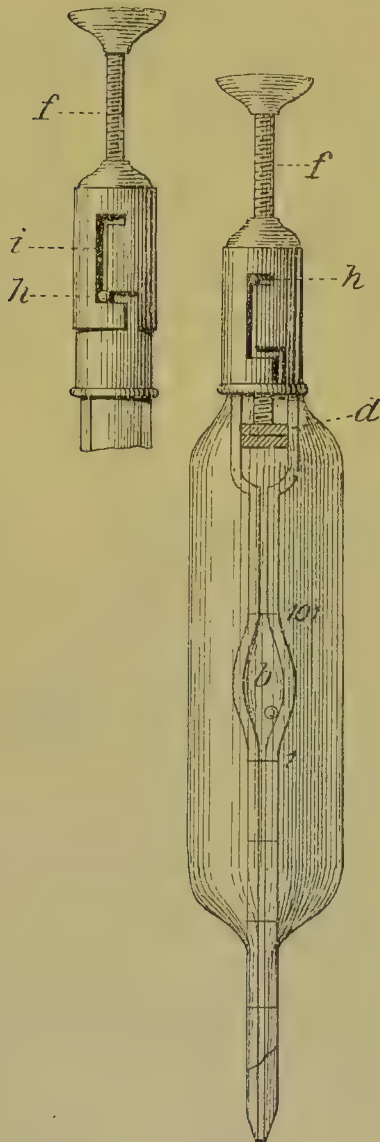


Fig. 7.



Fig. 8.

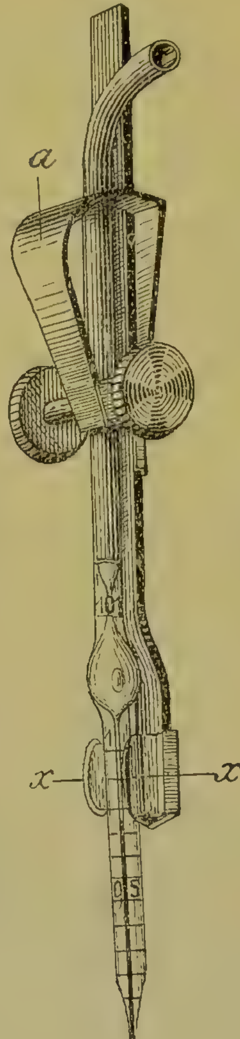
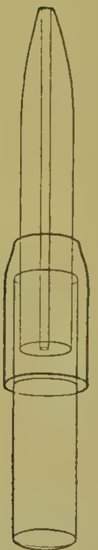


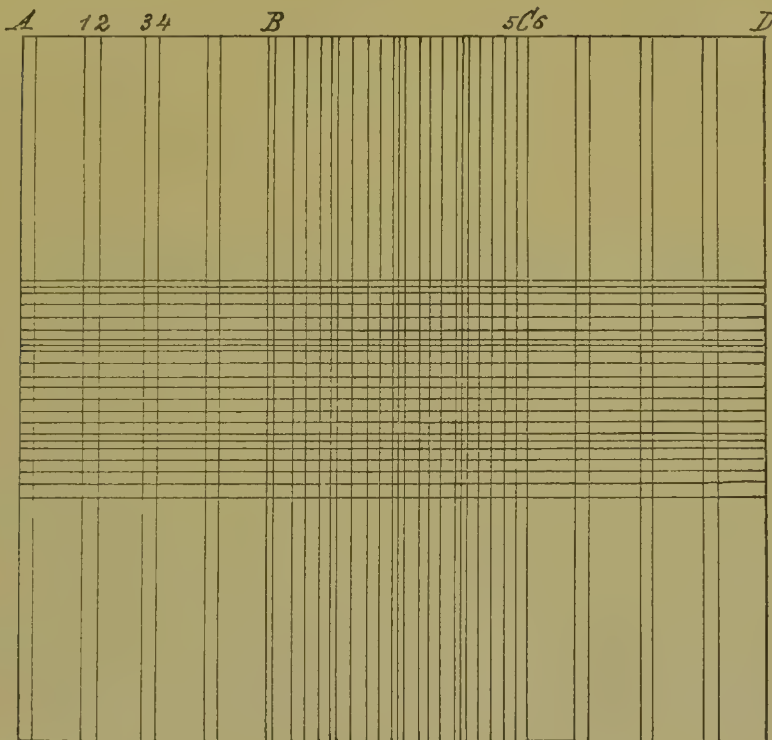
Fig. 9.



pette verbunden werden kann. Der Apparat (Fig. 7) besteht aus einem Zylinder, in dem sich zwei ineinandergehende Kolben befinden, deren größerer an der mit *A* bezeichneten Schraube angezogen wird und zum Ansaugen größerer Flüssigkeitsmengen dient; der kleinere dagegen, an der Schraube *B* beweglich, hat ein Mikrometergewinde und ist zum Ansaugen kleinerer Flüssigkeitsmengen und zum genauen Einstellen bestimmt. Mittelst eines Gummischlauches wird dieser Sauger mit der Pipette verbunden. (Fabrikant: Dröll in Heidelberg.) Der einfachste aller für Präzisionssaugung angegebenen Apparate ist der von *Wieck* konstruierte (Fig. 8).

Auf einem schmalen langen Holzstab ist ein gebogener Metallbügel *(a)* nach oben und unten hin mit Hilfe einer Schraube beweglich. Dieser Metallbügel drückt einen Gummischlauch fest gegen den Stab. Letzterer ist mit der Pipette verbunden, die man bei *x* zwischen zwei Metallplatten festgestellt hat. Dreht man jetzt den Metallbügel langsam nach oben, nachdem man die Pipette in das Blut getaucht hat, so wird natürlich ein luftverdünnter Raum geschaffen und das Blut strömt in die Pipette. Dreht man ihn umgekehrt nach unten, so komprimiert man die Luft und etwa überschüssig angesaugtes Blut fließt wieder aus. Eine ebenso einfache wie ingeniöse Einrichtung zur exakten Aufsaugung von Flüssigkeiten, die sich wohl auch für Zählpipetten eignen dürfte, hat *Max Wolff* neuerdings

Fig. 10.



angegeben. Ein zylindrisches Glasrohr mit einem Boden, dessen Lumen etwas weiter ist, als der Durchmesser der zu benutzenden Pipette, wird mit einem Stückchen Gummischlauch mit der Pipette verbunden. Ist letztere mit etwas Paraffinum liquidum oder einer ähnlichen Substanz eingefettet, so kann man das zylindrische, oben geschlossene Rohr sehr präzise nach oben und unten verschieben und somit Flüssigkeiten ansaugen und ausfließen lassen (Fig. 9).

Nach meinen Erfahrungen funktioniert von allen hier geschilderten Apparaten absolut sicher nur die *May*sche Pipette und die von mir angegebene Modifikation derselben zum Gebrauch für den *Sahli*schen Hämoglobinometer. Übrigens gibt es einen einfachen Kunstgriff, um auch mit den gewöhnlichen Pipetten die exakte Ansaugung zu erleichtern. Wählt man als Mundstück zum Saugen ein kleines Glasröhrchen und bringt in

dasselbe 1 bis 2 *cm* lang aufgerollte Watte, so kann man mit viel größerer Präzision die Ansaugung bewerkstelligen.

Endlich sei noch erwähnt, daß nach dem Vorschlag von *Türk* es sich empfiehlt, das Zählnetz zu modifizieren, das bisher bekanntlich aus 256 kleinen Quadraten bestand. Um eine möglichste Genauigkeit bei der Zählung der weißen Blutkörperchen zu erzielen, ist es wünschenswert, eine größere Grundfläche durchzuzählen, und so hat denn *Türk* eine solche von 9 mm^2 empfohlen (Fig. 10). Im Zentrum derselben ist die gewöhnliche Einteilung der alten *Zeiss*schen Kammer vorhanden und hier werden in der alten Weise die roten Blutkörperchen gezählt. Für die weißen Blutkörperchen dagegen benutzt man auch sämtliche anderen Quadrate, deren Einteilung aus nebenstehender Abbildung hervorgeht. Nimmt man nach dem Vorschlage von *Türk* als Mischflüssigkeit eine Lösung von: Eisessig 3·0, Aqua destillata 300, 1$^0/_0$ige wässerige Gentianaviolettlösung 2·0—3·0, so kann man polymorphkernige Leukocyten, Lymphocyten und Mastzellen deutlich voneinander unterscheiden und so auch die relative Zahl der einzelnen Leukocytenformen feststellen. Die Berechnung ist eine sehr einfache. Man multipliziert die Gesamtzahl der gezählten Leukocyten mit 100 und dividiert durch 9.

Auch unsere Färbungsmethoden sind in der letzten Zeit durch eine Reihe neuerer, sehr brauchbarer und fast unentbehrlich gewordener Mischungen bereichert worden. Hier ist in erster Linie die ungefähr gleichzeitig von *Jenner* und von *May-Grünwald* angegebene Solution zu nennen, welche eine panoptische Färbung ermöglicht. Es ist eine methylalkoholische Lösung bestimmter Mengen und Marken von Eosin und Methylenblau, welche die Erythrocyten hellrot, die Kerne blau, die eosinophilen Granula rot, die neutrophilen Granula hellrot bis violett, die Mastzellengranula tief blau färbt. Auch die basophile Erythrocytenpunktierung, die Blutplättchen, Malariaplasmodien und Bakterien werden gefärbt. Eine vorherige Fixierung der Präparate ist unnötig, da der in der Mischung enthaltene Methylalkohol dieselbe besorgt. Besonders durch diesen letzteren Vorzug eignet sich die Methode ganz besonders für den Praktiker, für den bisher die Fixierung immer außerordentlich zeitraubend war. Noch schönere färberische Resultate gibt die Färbung nach *Giemsa*, die überdies außerordentlich haltbare Präparate liefert, während sonst bekanntlich alle mit Anilinfarben behandelten Objekte relativ schnell abblassen. Die Giemsamischung enthält ein Derivat des Methylenblaus, das Azur, welches die Eigenschaft hat, das Chromatin leuchtend rot zu färben. Man kann die Blutpräparate vorher mit Hitze oder mit Alkohol fixieren und muß zur Färbung eine Verdünnung der Giemsalösung (einen Tropfen auf 1 cm^3 destilliertes Wasser) vornehmen und hierin die Präparate ca. 15 bis 20 Minuten lassen. Dann werden die roten Blutkörperchen rot, die neutrophilen Granula violett, die eosinophilen Granula rot, das Lymphocytenprotoplasma schön himmelblau mit rötlichen sogenannten azurophilen Körnchen, das Chromatin der Kerne wird rot, die Kernkörperchen werden blau, Bakterien gleichfalls blau, das Chromatin der Malariaplasmodien leuchtend rot; die Blutplättchen treten sehr scharf hervor und zeigen ein kernähnliches Gebilde, Mastzellengranula und Bakterien werden blau. Die Färbung gibt nicht immer gleich gute Resultate. Außerordentlich zuverlässig aber ist eine von *Pappenheim* angegebene Kombination der Jenner-

und Giemsafärbung. Das Verfahren ist folgendes: 1. 3 Minuten langes Einwirkenlassen der Jennerlösung. 2. Hinzufügung von 2—3 Tropfen destilliertem Wasser und Einwirkenlassen dieser Mischung für 3—4 Minuten. 3. Abgießen und Hinzufügung einer Giemsalösung (3 Tropfen auf 2 bis 3 cm^3 destilliertes Wasser). Färbungsdauer 4—5 Minuten. 4. Abspülen mit destilliertem Wasser. Man darf diese Präparate, wie überhaupt alle mit Giemsalösung gefärbten niemals über der Flamme trocknen, weil dann sofort ein Umschlag der roten Farbe des Chromatins in Blau eintritt.

Eine gewisse Rolle spielt neuerdings für das Blut auch die Fettfärbung mit Hilfe von Sudan, nachdem nachgewiesen worden ist, daß bei infektiösen und insbesondere eitrigen Erkrankungen eine Fettmetamorphose der Leukocyten im Blute stattfinden kann. Man stellt sich eine Lösung von Sudan III in 20 cm^3 absolutem Alkohol her und läßt einen Tropfen dieser Lösung auf einem Objektträger verdunsten, um ihn dann gleichmäßig zu verreiben und mit einem, einen frischen Blutstropfen tragenden Deckglas zu bedecken. Es tritt dann alsbald eine deutliche Rotfärbung etwaiger Fettkörnchen ein. Diese eben geschilderte Methode ist eine sogenannte Vitalfärbung; dieselbe wird auch vielfach mit anderen Farbstoffen und Farbstoffgemischen neuerdings viel verwandt, ist theoretisch von Wichtigkeit, gibt oft sehr schöne und zarte Bilder, kommt aber für die Praxis und Diagnose kaum in Frage, zumal sie leicht die Entstehung von Kunstprodukten befördert, die nur der Fachmann richtig deuten kann. Zum Schluß wäre schließlich noch die Dunkelfeldbeleuchtung zu erwähnen, eine erst ganz neuerdings in die histologische Technik überhaupt und insbesondere in die Bluthistologie eingeführte Methode, deren Werte für praktische und wissenschaftliche Zwecke noch nicht hinreichend erprobt ist. Was man mit Hilfe dieser Methode speziell im Blut sehen kann, wird weiter unten ausführlich erörtert werden.

Zur Eiweißbestimmung im Blutserum, die für manche Frage wichtig werden kann, wenn sie sich auch vorderhand noch keinen dauernden Platz in der Klinik erobert hat, bedurfte man bisher komplizierter chemischer Methoden, zu denen größere Mengen Blutes erforderlich waren. Jetzt genügen wenige Tropfen Blut, wie man sie jederzeit aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen des Patienten gewinnen kann, um eine annähernd genaue Bestimmung des Eiweißgehaltes des Blutserums auszuführen. Man bedient sich hierzu des *Abbe-Zeiss*schen Refraktometers, welcher gestattet, den Brechungsexponenten des Blutserums, der von seinem Eiweiß- und Salzgehalt abhängig ist, ziemlich exakt zu bestimmen. Da der Gehalt an Salzen des Blutserums nur geringen Schwankungen unterliegt, gestattet die Bestimmung des Brechungsexponenten Rückschlüsse auf den Eiweißgehalt, den man genau berechnen kann. Die ganze Zeitdauer einer derartigen Bestimmung beansprucht nur wenige Sekunden. Durch eine sinnreiche Einrichtung ist es möglich den Apparat bei konstanter Temperatur zu erhalten, was notwendig ist, um einheitliche Werte zu bekommen, da der Brechungsexponent mit der Temperatur sehr schwankt. Hat man den Apparat mit der genügenden Menge Serum beschickt und sieht in das Fernrohr hinein, so ist der obere Teil des Gesichtsfeldes hell, der untere schwarz, die Begrenzung wird durch eine scharfe Linie gebildet. Es kommt nun darauf an, durch Verschiebung einer seitlich angebrachten Alhidade diese schwarze Linie genau das Fadenkreuz des Gesichtsfeldes schneiden

zu lassen; der dann abgelesene Brechungsexponent läßt den Eiweißgehalt des Serums berechnen. Natürlich ist der Apparat auch zu benützen, um den Eiweißgehalt anderer pathologischer Körperflüssigkeiten zu bestimmen.

Daß die Blutgerinnung bei verschiedenen Krankheiten gewissen, bisweilen sogar sehr erheblichen Schwankungen unterliegt, ist bekannt; leider verfügen wir aber immer noch nicht über genügend exakte Methoden zur Bestimmung der Gerinnungszeit. Von neueren Methoden erwähne ich die von *Wright,* der empfiehlt, mehrere Kapillarröhren mit Blut zu füllen und von Zeit zu Zeit durchzublasen. Mit dem Eintritt der Gerinnung kann das Blut nicht mehr ausgeblasen werden. Am brauchbarsten scheint mir die Methode *Bürkers* zu sein. Derselbe fängt einen Tropfen Blut in einen hohlgeschliffenen Objektträger auf, den man auf eine drehbare Scheibe legt. Mit einem ganz dünnen, vorn kugelig geschmolzenen Glasfaden fährt man nun, während man rhythmisch die Scheibe um 90° dreht, einmal noch oben und einmal nach unten durch den Blutstropfen hindurch. Der Eintritt der Gerinnung wird dadurch angezeigt, daß Fibrinfädchen am Glasfaden haften bleiben.

Zu denjenigen Methoden, die trotz hohen theoretischen Interesses noch kein Bürgerrecht in der klinischen Hämatologie gewonnen haben, denen aber vielleicht in Zukunft eine große Bedeutung zukommen wird, gehört auch die Resistenzbestimmung gegenüber Salzlösungen, die von *Hamburger* eingeführt ist. Man benützt eine Reihe von Röhrchen, die je 2 cm^3 einer Salzlösung enthalten, deren Gehalt in jedem folgenden Röhrchen um je 0·01% höher ist. Man bläst nun in jedes derselben 0·05 cm^3 Blut hinein, mischt gut, läßt 15 Minuten stehen und zentrifugiert. Als Minimumresistenz bezeichnet man die Konzentration desjenigen Röhrchens, in dem keine Hämoglobinlösung mehr eingetreten ist.

Wir besitzen auch jetzt Methoden zur direkten Untersuchung der Blutbildungsorgane, die, wie wir später sehen werden, unter Umständen von ziemlich bedeutender diagnostischer Wichtigkeit werden kann. Zunächst kann man natürlich, um über den Charakter von Lymphdrüsentumoren ins Klare zu kommen, Probeexzisionen derselben vornehmen, die dann mikroskopisch untersucht werden. Bei messerscheuen Patienten und in gewissen Fällen kann man sich bisweilen mit einer Probepunktion derselben begnügen. Auch Probepunktionen der Milz werden unter Umständen indiziert sein, müssen natürlich unter großen Kautelen vorgenommen werden. Ja sogar die Probepunktion des Knochenmarks beim Lebenden ist neuerdings allen Ernstes empfohlen worden. *Gedhini* hat den Vorschlag gemacht, beim lebenden Menschen zu diagnostischen Zwecken die Tibia im oberen Drittel oder in der Mitte mit einem feinen, in elektrische Rotation versetzten, 2 *mm* breiten Trepan nach Hauteinschnitt unter Kokainanästhesie unter strengster Asepsis zu durchbohren und dann mit einer Spritze Knochenmark anzusaugen, das dann mikroskopisch und bakteriologisch untersucht werden kann. Für Tierexperimente hat bereits *Wolff-Eisner* diese Methode im Jahre 1903 angegeben.

Nur kurz hinweisen möchte ich noch zum Schluß auf die allermodernste Errungenschaft der Blutuntersuchungsmethoden, die wohl noch von anderer Seite und in breiteren Rahmen ausführlicher besprochen werden wird, nämlich auf die Methode der serologischen oder, wie sie

auch genannt werden, biologischen Untersuchungen des Blutserums. Es hat sich herausgestellt, daß das Blutserum in mehr oder weniger großer Menge Antifermente gegen Trypsin und das proteolytische Ferment der granulierten Leukocyten enthält. In Krankheiten unterliegt dieser Antifermentgehalt des Serums erheblichen Schwankungen und so hat sich besonders gezeigt, daß bei kachektischen Prozessen, namentlich bei Carcinomen, der Antifermentgehalt des Serums beträchtlich gesteigert ist. Ferner enthält das Blutserum bei gewissen infektiösen Krankheiten, namentlich bei der Lues komplementbindende Stoffe. Bringt man das Serum eines an irgend einer Infektion leidenden Kranken zusammen mit Extrakten der Erreger der betreffenden Krankheit, so wird bei Beobachtung bestimmter Versuchsvorschriften die Hämolyse gehemmt. Das Serum von gesunden Individuen oder an anderen Infektionen Erkrankter übt diese Wirkung nicht aus. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß das Blutserum Substanzen enthalten kann, welche auf die Pupille des Froschauges erweiternd wirken. Das soll namentlich im Nephritikerserum der Fall sein. Ob es sich hierbei um Adrenalin oder andere Substanzen, wie Brenzkatechin etc., handelt, ist noch nicht ganz sichergestellt. Für die Diagnostik der eigentlichen Blutkrankheiten haben sich bisher aus serologischen Untersuchungen noch keine praktisch brauchbaren Ergebnisse herausgestellt.

Endlich müssen wir noch mit wenigen Worten auf die Methoden zur Bestimmung der Gesamtblutmenge beim Lebenden eingehen. Die bekannte alte *Welker*sche Methode, die in allen Lehrbüchern der Physiologie ausführlich erörtert ist und eine Durchspülung der Leichenorgane beziehungsweise in einigen Modifikationen sogar eine Extraktion der zerstückelten Organe voraussetzt, kommt natürlich für klinische Fragen gar nicht in Betracht und dürfte selbst bei menschlichen Leichen kaum anwendbar sein. Alle klinischen Methoden zur Bestimmung der Gesamtblutmenge stützen sich auf eine Idee von *Valentin*, der den Trockenrückstand des Blutes vor und nach Injektion einer bestimmten Menge Wasser in den Kreislauf feststellte. Das Prinzip dieser Methode ist also, die Blutmenge aus der Verdünnung einer in die Blutbahn injizierten Substanz zu bestimmen. Von den verschiedenen Modifikationen ist sicherlich am brauchbarsten das Prinzip von *Grehant* und *Quinquaud*, welche eine bestimmte Menge Kohlenoxyd einatmen ließen und aus der Sauerstoffkapazität des Blutes vor und nach der Inhalation die Blutmenge berechneten. *Zuntz* und *Plesch* haben schließlich eine wie es scheint auch für klinische Zwecke außerordentlich brauchbare und dabei sehr exakte Methode ausgearbeitet, für welche man nur 1 cm^3 Blut gebraucht. Wegen der Einzelheiten derselben muß auf die Originalarbeit der Verfasser hingewiesen werden. Hier sei nur erwähnt, daß die Prozedur der Blutmengenbestimmung beim Lebenden aus folgenden Etappen besteht: 1. Einatmung einer gemessenen Menge von Kohlenoxyd (sicher völlig unschädlich), 2. Blutentnahme, 4. Austreibung des Kohlenoxyds aus dem Blute, 4. Verbrennungsanalyse der ausgetriebenen Menge Kohlenoxyds. Mit dieser Methode, die allerdings im Vergleiche zu unseren sonst üblichen klinischen Blutuntersuchungsmethoden immer noch etwas kompliziert ist, sind bereits eine ganze Reihe von Blutmengenbestimmungen beim Lebenden ausgeführt worden. Wie *Plesch* feststellen konnte, beträgt auf diese Weise festgestellt die zirkulierende Blutmenge beim Lebenden zirka 5% des Körpergewichtes.

Auf ganz anderem Wege hat *Morawitz* die Blutmengenbestimmung beim Lebenden auszuführen versucht, nämlich mit Hilfe der Plethysmographie. Ein Arm des Patienten wird durch eine Minute langes Hochheben blutleer gemacht, dann schnell mit einem Gummischlauch umschnürt und kommt darauf in den Plethysmographen, der mit einer Schreibvorrichtung versehen ist. Wird jetzt die Umschnürung schnell gelöst, so strömt das Blut sofort in den Arm hinein und der Schreibhebel macht einen starken Ausschlag und die plethysmographische Kurve bleibt auf dieser Höhe stehen. Da bekannt ist, wieviel Wasser in den Plethysmographen hineingeht, läßt sich das Armvolumen sowie die in den Arm hineingeströmte Blutmenge berechnen, und wenn man das Verhältnis des Armgewichtes zum Körpergewicht kennt, auch die Gesamtblutmenge.

Nach diesem kurzen Überblick über einige neuere Untersuchungsmethoden wollen wir nun dazu übergehen, das mikroskopische Blutbild sowie wir es mit unseren modernen Hilfsmitteln erkennen, zu betrachten. Wir sehen im Blut außer den roten und den weißen Blutkörperchen noch die Blutplättchen, außerdem gibt es noch einen vierten Bestandteil des Blutes, der von *R. F. Müller* im Blute vor zirka 10 Jahren entdeckt worden ist, die Blutstäubchen oder Hämoconien, unorganisierte, an der Grenze der Sichtbarkeit stehende Gebilde, die bald Kokken-, bald Diplokokken-, bald Stäbchenform haben und zwischen den übrigen Blutelementen in wechselnder, meist ziemlich geringer Zahl in lebhafter *Brown*scher Molekularbewegung befindlich gesehen werden. Irgend eine klinische Bedeutung haben diese winzigen Teilchen, deren geringere oder größere Menge im Blut beobachteter Fälle man in den meisten Arbeiten der letzten Jahre kaum erwähnt findet, sich nicht erringen können. Auch ihre Herkunft ist nicht sichergestellt, doch nimmt man im allgemeinen an, daß es sich um Zerfallsprodukte anderer Blutelemente handelt. Ich selbst habe wiederholt die Beobachtung gemacht, daß sich ihre Zahl vermehrt, wenn man frische Blutpräparate vor Verdunstung geschützt mehrere Stunden lang beobachtet. Nun haben uns die neuesten Untersuchungen mit Hilfe der Dunkelfeldbeleuchtung gezeigt, daß es im Blutplasma nur bei dieser Untersuchungsmethode sichtbare kleinste, stark leuchtende Elemente gibt, die man als Ultrateilchen bezeichnet hat. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein Teil von ihnen mit den Hämoconien identisch ist, nämlich die allergrößten von ihnen, die infolge ihrer relativ erheblichen Dimensionen schon mit unseren gewöhnlichen mikroskopischen Hilfsmitteln erkannt werden können. Nach den Untersuchungen *A. Neumanns* in Wien bestehen die Ultrateilchen zum größten Teile aus Fett, denn nach fettreicher Nahrung kann man eine kolossale Vermehrung derselben konstatieren. *Neumann* hat das Verhalten der Ultrateilchen bei der Fettresorption studiert und glaubt daraus diagnostische Schlüsse über den Ablauf und etwaige Störungen derselben ziehen zu können. Bei Störungen der Fettresorption treten sie verspätet und in geringerer Menge auf. Unter normalen Verhältnissen erreicht die Menge der Ultrateilchen zwei Stunden nach der Mahlzeit ihren Höhepunkt. Vielleicht wird es in Zukunft auch möglich sein, das Vorhandensein einer Lipämie, wie sie beim Diabetes namentlich so häufig vorkommt, mit Hilfe der Dunkelfeldbeleuchtung festzustellen, während man bisher immer gezwungen war, die Diagnose Lipämie aus größeren Serummengen zu stellen. Ein anderer Bestandteil des Blutes, über den wir immer noch recht wenig

wissen, sind die Blutplättchen. Es ist durchaus noch zweifelhaft, ob wir in diesen Elementen vollwertige Zellen zu sehen haben oder nicht. Mit Hilfe der Romanowskyfärbungen und ihrer Modifikationen, ferner auch bei den sogenannten Vitalfärbungen kann man an den Blutplättchen einen zentralen, kernähnlichen und einen peripheren, protoplasmatischen Anteil unterscheiden.

Deetjen hat vor einigen Jahren die interessante Entdeckung gemacht, daß man bei Anwendung einer bestimmten Methodik deutliche amöboide Bewegungen der Blutplättchen sehen kann. Über ihre Herkunft wissen wir nichts Bestimmtes. Man hat sie sowohl von den weißen wie von den roten Blutkörperchen, neuerdings sogar von den Riesenzellen des Knochenmarkes hergeleitet, andere wieder sehen sie als selbständige Bestandteile des Blutes an. Wenig bekannt ist, daß man oft enorme Blutplättchenmengen in der Milz findet, wenn man sie lebenswarm untersucht; ob sie hier gebildet oder aber zerstört werden, ist unbekannt. Zweiffellos bilden die Blutplättchen bei der Blutgerinnung eine wesentliche Rolle. Man hat auch versucht, in ihnen die Quelle gewisser Immunkörper zu sehen, ohne daß aber die diesbezüglichen Behauptungen einiger Autoren bisher eine sichere Bestätigung erfahren hätten. Man kann übrigens die Blutplättchen in größeren Mengen rein gewinnen, wenn man das Blut in Ammoniumoxalat auffängt und zentrifugiert. Dabei setzen sie sich als oberste Schicht ab. Das Verhalten der Blutplättchen bei Krankheiten ist vielfach studiert worden, ohne daß sich daraus wesentliche diagnostische Resultate ergeben hätten. Man hat einige Methoden angegeben, die Blutplättchen zu zählen, ein Verfahren, das sich aber nicht eingebürgert zu haben scheint. Bei fieberhaften Krankheiten und bei der perniciösen Anämie findet man im allgemeinen eine starke Verminderung der Blutplättchen, bei sekundären Anämien meist eine erhebliche Vermehrung. Auch bei der myeloiden Leukämie ist vielfach, keineswegs aber immer, die Blutplättchenmenge beträchtlich vermehrt, im Gegensatz dazu bei der Lymphocytenleukämie vermindert. Worauf diese Differenz beruht, läßt sich natürlich bei unserer Unkenntnis von der Natur und Herkunft der Blutplättchen nicht sagen. Um überhaupt die Blutplättchen in ihrer wirklichen Menge sichtbar zu machen, ist die Untersuchung gewöhnlicher feuchter Blutpräparate, oder die von Trockenpräparaten durchaus unzureichend, weil diese Gebilde äußerst schnell zugrunde gehen, nachdem das Blut die Ader verlassen. Man muß entweder nach der alten Methode von *Bizozzero* durch einen Tropfen von Osmiumsäure oder Methylviolettkochsalzlösung, die man vorher auf die Fingerbeere gebracht hat, hindurchstechen, um die Blutplättchen so unmittelbar nach dem Austritte des Blutstropfens zu fixieren, oder aber man bedient sich der vitalen Färbung, wozu sich speziell für Blutplättchen das Brillantkresylblau eignet. Man ist überrascht, welche enormen Mengen Blutplättchen man bei dieser Methode zu sehen bekommt. (Siehe Taf. I.)

Obwohl die roten Blutkörperchen die am längsten und genauesten studierten Bestandteile des Blutes sind, so herrscht doch gerade über ihre feinere Struktur noch keine Übereinstimmung. Davon, daß sie Biskuitform haben, kann man sich ohne weiteres an jedem Blutpräparat überzeugen. Und doch ist gerade diese fundamentale Lehre neuerdings von *Weidenreich* bestritten worden, der behauptet, daß man bei Untersuchungen des Blutes in absolut isotonischen Medien feststellen könne, daß sie in

Wahrheit eine Glocken- oder Napfform haben. Allgemeine Anerkennung hat sich diese Lehre bisher noch nicht erringen können, und die Diskussion darüber schwebt noch. Für die Beurteilung pathologischer Blutarten wichtig ist es zu wissen, daß man bei Anämien häufig rote Blutkörperchen antrifft, denen jede Andeutnng einer Delle fehlt, und die den Eindruck von kugeligen Gebilden machen. Als sogenannte Pessarformen (Taf. II, Fig. 1, normaler Erythrocyt, Fig. 2 Pessarform) bezeichnet man gleichfalls bei Anämien vorkommende Erythrocyten, bei welchen die Delle abnorm groß ist und der gefärbte Anteil des Blutkörperchens den Eindruck eines Ringes macht. Ob die roten Blutkörperchen eine Membran haben oder nicht, ist vielfach diskutiert worden und wiederholt sind auch Methoden angegeben worden, um dieselbe sichtbar zu machen. Ich bin geneigt, die Existenz einer solchen anzunehmen, für praktisch diagnostische Zwecke aber ist diese Streitfrage ohne Bedeutung. Schon normalerweise schwankt die Größe der einzelnen roten Blutkörperchen etwas, bei Anämien aber in erheblicherem Grade, und man nennt das Vorkommen beträchtlicherer pathologischer Größenunterschiede Anisocytose. Im normalen Blut besteht also eine Isocytose. Die ganz besonders großen Formen roter Blutkörperchen nennt man Megalocyten (Taf. II, Fig. 3), beziehungsweise Gigantocyten, die ganz kleinen Mikrocyten (Taf. II, Fig. 4). Auch die kreisrunde Form geht unter pathologischen Verhältnissen oft verloren, die Zellen werden länglich, birnenförmig, nehmen unter Umständen noch andere Formen an und werden Poikilocyten genannt. Im gesunden Blut ist der Hämoglobingehalt eines jeden roten Blutkörperchens gleich. Unter krankhaften Verhältnissen dagegen gibt es abnorm hämoglobinreiche und abnorm hämoglobinarme Erythrocyten. Die hämoglobinarmen Elemente kommen bei primären wie sekundären Anämien vor, vorwiegend aber bei letzteren. Die hämoglobinreichen Zellen dagegen sind ein untrügliches Charakteristikum der sogenannten perniciösen Anämie. Alle gesunden Erythrocyten und bei Bluterkrankungen auch die Mehrzahl der kranken roten Zellen sind acidophil, d. h. wenn man ein Gemisch saurer und basischer Farbstoffe auf sie einwirken läßt, färben sie sich nur mit dem sauren Farbstoff, also bei Methylen blaueosinfärbungen werden sie beispielsweise rot. Bei Anämien dagegen gibt es Erythrocyten und zwar sowohl Makro-, Mikro-, wie Poikilocyten, welche sowohl den sauren wie den basischen Farbstoff aufnehmen, mithin also bei Methylenblaueosinfärbung einen deutlichen blauroten Farbenton aufweisen (Taf. III, Blut einer sekundären Anämie). Solche Zellen nennt man polychromatophile Blutkörperchen. Es ist keineswegs, wie behauptet worden ist, Hämoglobinarmut, welche die Polychromatophilie bedingt, denn auch hämoglobinarme Zellen sind oft bei Methylenblaueosinfärbung hellrot gefärbt, und hämoglobinreiche zeigen eine deutliche blaue Farbennüance. Man hat vielfach darüber gestritten, ob die Polychromatophilie ein Zeichen der Jugendlichkeit oder der Degeneration ist. Nach meinen Erfahrungen kann sie beides sein, weist aber im allgemeinen darauf hin, daß eine erhebliche Degeneration des Blutes stattgefunden hat. Daß aber gesunde Erythrocyten polychromatophil degenerieren können, beweist folgendes kleine Experiment, das ich oft angestellt habe: Man fange gesundes, keine polychromatophilen Zellen enthaltendes Blut in kleinen Kapillaren auf, die man zuschmilzt und dann für 1—2 Tage in den Brutschrank

bringt; man wird dann eine beträchtliche Zahl von polychromatophilen Erythrocyten finden.

Eine weitere Eigentümlichkeit, die man vielfach an manchen Erythrocyten des anämischen Blutes konstatiert, ist die basophile Punktierung. Man sieht in orthochromatischen wie in polychromatischen Erythrocyten allerfeinste Körnchen oder Stäubchen den Zellen aufgelagert, die bald von feinerer, bald von gröberer Beschaffenheit sind. Eine besondere diagnostische Bedeutung haben sie für keine Form der Anämie, finden sich aber, abgesehen von der perniciösen Anämie, besonders häufig und zahlreich bei den Bleianämien, und zwar vielfach schon zu einer Zeit, wo man noch sonstige Anomalien des Blutes vermißt. Man hat sie deshalb als frühdiagnostisches Kriterium für Bleivergiftung vorgeschlagen und von einigen Seiten ist angeregt worden, von diesem Gesichtspunkte aus das Blut von Arbeitern, die von Berufs wegen viel mit Blei zu tun haben, regelmäßig zu untersuchen, um so dem Ausbruche schwererer Erscheinungen vorbeugen zu können. Über die Entstehung dieser Körnung gibt es zwei verschiedene Theorien. Nach der einen entsteht sie durch Kernzerfall, nach der anderen ist sie lediglich als eine Protoplasmadegeneration aufzufassen.

Tatsächlich findet man sowohl im embryonalen Leben wie auch im Knochenmark kernhaltige rote Blutkörperchen mit deutlichen Degenerationserscheinungen am Kern und basophiler Punktierung. Andrerseits aber vermißt man gerade im Knochenmark schwerer Anämien das Vorkommen zahlreicherer basophil punktierter Erythrocyten, und deshalb haben eben andere Autoren die Ansicht ausgesprochen, daß wir es hier mit einem Degenerationsvorgang im Protoplasma der bereits entkernten Erythrocyten zu tun haben. Endgültig entschieden ist die Frage nicht. Neuerdings ist von *Schmidt* behauptet worden, daß auch die Polychromatophilie nichts weiter als eine allerfeinste basophile Punktierung ist, die man als solche nur bei Dunkelfeldbeleuchtung erkennen kann. Auffällig ist, daß man bei Vitalfärbung anämischen Blutes, insbesondere mit Brillantkresylblau, in viel mehr Zellen basophile Punktierung findet, wie bei Färbung von Trockenpräparaten. Ja mitunter kann man auch in ganz normalem Blute mit Hilfe der Vitalfärbung feine Körnchen oder Netze in den roten Blutkörperchen nachweisen. Das sind aber offenbar nicht präformierte Bestandteile der roten Blutkörperchen, sondern nur unter gewissen Bedingungen entstehende Fällungsprodukte des Protoplasmas, die mit der echten im Trockenpräparat darstellbaren Punktierung nichts zu tun haben. Einen ganz neuen Bestandteil gewisser roter Blutkörperchen bei schweren, insbesondere perniziösen Anämien hat man erst in den letzten Jahren durch *Cabot* und *Nissle* kennen gelernt, nämlich die sogenannten Ringkörper, Gebilde, die sich nur mit der Heidenhainschen Eisenhämatoxylinfärbung und mit Hilfe der Giemsafärbung darstellen lassen, während sie bei allen anderen Methoden unsichtbar bleiben. Bei der Giemsafärbung sieht man diese Gebilde rot bis blaurot gefärbt in Form von Ringen, Ellipsen, Schleifen oder in 8-Form, manchmal noch einige rote Körnchen enthaltend, in einzelnen roten Blutkörperchen liegend. Sehr selten sind sie bei sekundären Anämien, häufiger bei perniziösen, werden aber auch hier keineswegs in allen Fällen angetroffen. Man hat sie als Kernwandreste angesprochen, ohne daß aber bisher der sichere Beweis für

diesen Entstehungsmodus geführt worden wäre. Beim Embryo und in den Blutbildungsorganen hat man sie noch nicht nachweisen können.

Endlich findet man bisweilen im Zentrum eines roten Blutkörperchens ein rundes kernähnliches Gebilde, das aber von einem solchen durch seine bedeutend blassere Färbung sowie durch das Fehlen jeglicher Struktur unterschieden ist. Diese Gebilde hat man als Innenkörper bezeichnet und ist geneigt, sie ebenfalls als Kernreste anzusehen. Bisweilen trifft man auch einen und mehrere derartige Innenkörper in einem roten Blutkörperchen.
Häufig kann man ihren Austritt aus einem platzenden Erythrocyten beobachten und sich davon überzeugen, daß die austretenden Gebilde absolut identisch mit Blutplättchen sind, und man hat sich dann auch in der Tat die Genese der Blutplättchen in der Weise vorgestellt, daß man sie für ausgetretenen Innenkörper erklärt hat. Irgend eine pathologische Bedeutung kommt den hier beschriebenen Innenkörpern nicht zu.

Wir kommen nunmehr zu den kernhaltigen roten Blutkörperchen, die nur unter pathologischen Verhältnissen auftreten und von denen man zwei Abarten unterscheidet, nämlich die Normoblasten und die Megaloblasten. Die Normoblasten (Taf. II, Fig. 5) haben etwa die Größe gewöhnlicher Erythrocyten und einen kleinen runden, fast strukturlosen Kern, der sich mit allen Kernfarbstoffen intensiv dunkel färbt. Die Megaloblasten (Taf. II, Fig. 6) dagegen sind mehrfach so groß wie ein gewöhnlicher Erythrocyt. Ihr Kern ist groß, färbt sich blaß und läßt ein zartes Kerngerüst erkennen. Bisweilen kann man Mitosen an den Megaloblastenkernen sehen, während die Teilung von Normoblasten auf dem Wege der direkten Kernteilung stattfindet. Häufig sieht man auch mehrfache Kernsprossen in den Normoblasten. Die Normoblasten können ortho- wie polychromatisch sein, die Megaloblasten sind fast immer polychromatisch. Basophile Punktierung findet man bisweilen in beiden Formen. Überaus selten findet man im Blut noch eine andere Zellform, die man Metrocyten genannt hat. Es sind das Zellen, welche an Größe die Megaloblasten übertreffen, aber denselben Kern haben wie die Normoblasten und nur bei perniziöser Anämie vorkommen.

Eine ausführlichere Besprechung müssen wir den farblosen Blutkörperchen widmen, bei denen wir viel mehr morphologische und funktionelle Differenzen antreffen als bei den roten Blutzellen. Ihre Gesamtzahl beim normalen Menschen schwankt etwa zwischen 6000 und 10.000 und unterliegt bekanntlich auch physiologischen Schwankungen, indem sie einige Stunden nach der Hauptmahlzeit am größten ist (Verdauungsleukocytose). Auch in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen trifft man gewöhnlich höhere Zahlen an. Nach *Japha* soll die Verdauungsleukocytose lediglich eine Tagesschwankung sein, die auch ohne Nahrungsaufnahme eintritt. Auch nach körperlichen Anstrengungen und nach kalten Bädern wird eine Erhöhung der Leukocytenzahl gefunden. Schon bei der Besichtigung eines frischen Blutpräparates kann man sich ein ungefähres Bild davon machen, ob eine wesentliche Vermehrung der Leukocyten vorhanden ist oder nicht, in allen wichtigen und zweifelhaften Fällen aber soll man eine Zählung machen. Auch kann man bei einiger Übung und mit guten Mikroskopen die Mehrzahl der verschiedenen Leukocytenformen schon im frischen ungefärbten Präparat erkennen, aber zu genauen Analysen bedarf man unbedingt gefärbter Deckglaspräparate.

Man unterscheidet jetzt folgende Arten von farblosen Blutkörperchen: 1. die polymorphkernigen, fein granulierten, neutrophilen Leukocyten, die im normalen Blute etwa in einem Prozentsatz von 70 bis 75 vorhanden sind (Taf. II, Fig. 7). Ihre feine Granulierung tritt bereits im ungefärbten Präparat deutlich hervor und ist namentlich bei der modernen Methode der Dunkelfeldbeleuchtung außerordentlich scharf zu erkennen. Diese feinen Granula nehmen weder basische noch saure Farbstoffe an, sondern färben sich nur in den sogenannten neutralen Farbgemischen. Sie werden in Triacid violett, bei der May-Grünwaldfärbung rot, bei der Giemsafärbung gleichfalls violett und färben sich in Hämatoxylin-Eosingemischen gar nicht. Die überaus große Mehrzahl dieser Zellen hat einen außerordentlich vielgestaltigen Kern, dessen einzelne Fragmente oft durch kaum sichtbare Brücken von Kernsubstanz verbunden sind. Namentlich bei Triacidfärbungen scheint es daher oft, als ob diese Zellen mehrkernig wären. Das ist indessen nur bei einer Minderzahl der Fall. Namentlich an Giemsapräparaten und solchen mit Hämatoxylin gefärbten kann man sich davon überzeugen, daß die Mehrzahl dieser Zellen zahlreiche, durch oft nur dünne Brücken verbundene Kernfragmente führt. Die Zahl der im eigentlichen Sinne des Wortes polynucleären Elemente ist außerordentlich gering. Diese wichtigste aller Leukocytenformen hat nun zwei sehr bemerkenswerte physiologische Eigenschaften. Sie ist in hohem Grade amöboider Bewegung fähig und vermag Fremdkörper, wie Zelltrümmer, Farbstoffpartikelchen, Milchkügelchen, Bakterien etc. zu fressen, sei es, daß man dieselben auf experimentellem Wege außerhalb des Körpers mit ihnen in Berührung bringt oder daß sie im Kreislauf Gelegenheit haben, dieselben aufzunehmen. Bei der amöboiden Bewegung kann man an diesen Zellen wahrnehmen, daß sich das Protoplasma dabei deutlich in zwei verschiedene Teile sondert, einen peripheren, vornehmlich die Bewegungen ausführenden Anteil, von hyaliner Beschaffenheit, das sogenannte Hyaloplasma und einen mehr zentralen Anteil, das Granuloplasma. Da man auch auf anderem Wege diese Sonderung herbeiführen kann, zum Beispiel durch Wasserzusatz und durch Zusatz gewisser Farbstoffe, so darf man wohl hieraus schließen, daß die Granula in einer hyalinen Substanz eingelagert sind. Ob letztere auch noch eine besondere Struktur hat, ist noch nicht ganz sicher festgestellt. Gefressene Fremdkörper werden verdaut, vorausgesetzt, daß sie überhaupt resorbierbar sind, und an den Stellen, wo sie gelegen haben, bleiben im Zelleib häufig Vakuolen zurück. Solche oft sehr stark vakuolisierte polymorphkernige neutrophile Leukocyten trifft man im Blute dann an, wenn eine starke Phagocytose stattgefunden hat, so namentlich nach Einwirkung der bekannten, starken Blutkörperchenzerfall herbeiführenden Blutgifte (Kali chloricum etc.), sowie bei septischen und pyämischen Prozessen. 2. Eine zweite Form der Leukocyten gleicht den eben besprochenen sehr, nur daß sie kein feingranuliertes, sondern ein grobgranuliertes Protoplasma hat, dessen Granula eine ausgesprochene Affinität zu sauren Farbstoffen, insbesondere zum Eosin haben (Taf. II, Fig. 8). Da sie unter der Einwirknng eines Gemisches mehrerer sauren Farben sich immer nur mit Eosin färben, hat man sie als eosinophile Leukocyten bezeichnet. Auch sie sind amöboid und üben Phagocytose aus, aber in geringerem Grade als die erstgenannte Form. 3. Wesentlich verschieden von den beiden eben genannten Formen sind die nun zu besprechenden, die

kleinen Lymphocyten (Taf. II, Fig. 9), die zirka 20—25% aller Leukocyten ausmachen; es sind Zellen etwa von der Größe der Erythrocyten, mit rundem Kern, welcher ein deutliches engmaschiges Chromatinnetz hat und einen ganz schmalen Protoplasmaleib zeigt, der große Affinität zu basischen Farbstoffen hat und Andeutungen eines gerüstähnlichen Aufbaues zeigt. Es sei gleich hier erwähnt, daß Zellen von gleichem Habitus, aber erheblich bedeutenderer Größe unter pathologischen Verhältnissen vorkommen und große Lymphocyten (Taf. II, Fig. 10) genannt werden. Bei Färbung mit Giemsalösung nimmt das Protoplasma dieser Zellen einen himmelblauen Farbenton an und weist einige spärliche, verschieden große, violettrote sogenannte Azurgranula auf, die sich nur mit Hilfe dieser Färbung sichtbar machen lassen und daher früher unbekannt waren. 4. Eine vierte Zellform wird als große mononucleäre Zelle (Taf. II, Fig. 12) bezeichnet. Sie ist ungefähr ebenso groß oder noch größer als die polymorphkernigen Leukocyten und hat ein relativ breites Protoplasma sowie einen kreisrunden, kleinen Kern. Das Protoplasma in dieser Zelle ist nicht so stark basophil wie das der Lymphocyten, färbt sich aber gleichfalls nach *Giemsa* himmelblau und besitzt einige Azurgranula. Während die amöboide Beweglichkeit der Lymphocyten noch von manchen Autoren bestritten wird, ist die Beweglichkeit und Freßfähigkeit der großen mononucleären Zellen allgemein anerkannt. Als 5. Zellform wären endlich noch die sogenannten Mastzellen (s. Taf. VI die Zellen mit blauen Körnchen) zu nennen, die im normalen Blute nur in spärlichen Mengen vorkommen und ohne Färbung nicht zu erkennen sind. Sie haben einen polymorphen Kern und ein grob granuliertes Protoplasma. Ihre Granulationen sind basophil, haben aber die Eigentümlichkeit, daß sie selbst nach Einwirkung so starker Entfärbungsmittel, wie Essigsäure und Alkohol, den Farbstoff nicht abgeben und daß sie sich zweitens nicht im eigentlichen Farbenton des angewandten Farbstoffes, sondern in einer violetten Nuance desselben färben. Man bezeichnet sie deshalb als metachromatisch. Über ihre etwaigen phagocytären und amöboiden Eigenschaften ist noch nichts bekannt.

Schließlich sei noch erwähnt, daß man früher noch eine besondere Zellform unter dem Namen Übergangszellen unterschied; es waren das Zellen, etwa vom Habitus der großen mononucleären Elemente, mit eingebuchtetem Kern und spärlichen neutrophilen Granulationen, von denen man annahm, daß sie wirkliche Übergänge zwischen großen mononucleären und polymorphkernigen Leukocyten im strömenden Blute wären. Da man jetzt nicht mehr einen solchen Übergang für möglich hält, pflegt man diese Zellen zu den polymorphkernigen neutrophilen zu rechnen.

Woher stammen nun diese verschiedenen Formen der roten und weißen Blutkörperchen und in welchen genetischen Beziehungen stehen sie zueinander? Von den roten Blutkörperchen ist es durch die klassischen Untersuchungen *Neumanns* absolut sichergestellt, daß sie im erwachsenen menschlichen Organismus lediglich im Knochenmark gebildet werden. Sie entstehen hier aus ihren bereits oben erwähnten kernhaltigen Vorstufen, den Normoblasten, deren Kern entweder durch Ausstoßung oder durch Degeneration verloren geht. Die Normoblasten wieder entstehen durch Teilung von ihresgleichen. Die Frage, ob rote und weiße Blutkörperchen eine gemeinsame farblose Stammzelle haben, und ob im normalen oder erkrankten Organismus eine Bildung der Normoblasten aus farblosen Vorstufen stattfindet, wird durchaus verschieden von den einzelnen Autoren

beantwortet. Auch die polymorphkernigen neutrophilen und eosinophilen Leukocyten sowie die Mastzellen werden im erwachsenen normalen Organismus ausschließlich im Knochenmark gebildet. Ihre Vorstufen sind hier rundkernige, granulierte Zellen, eosinophile, neutrophile sowie Mastzellenmyelocyten. (Taf. II, Fig. 11 zeigt einen neutrophilen Myelocyten.) Diese Myelocyten vermehren sich durch Teilung. Es ist aber nach der Ansicht vieler Forscher und auch nach meiner eigenen sicher, daß im normalen, bestimmt aber im erkrankten Organismus, diese Myelocyten aus ungranulierten Vorstufen gebildet werden können. Diese ungranulierten Vorstufen der Myelocyten im Knochenmark haben ganz den Habitus der großen Lymphocyten, wie wir sie gleich in der Milz und den Lymphdrüsen kennen lernen werden. Man kann nun an geeigneten Präparaten bequem studieren, wie sich das Protoplasma dieser Zellen allmählich mit Granulationen füllt. Einige Autoren (*Nägeli*, *Schridde* und andere) wollen zwischen diesen Zellen und den großen Lymphocyten der Milz und der Lymphdrüsen morphologische Unterschiede gefunden haben und geben ihnen deshalb auch einen besonderen Namen, nämlich Myeloblasten. Man findet übrigens im Knochenmark nicht nur große Myeloblasten, die den großen Lymphocyten gleichen, sondern auch kleine Formen vom Habitus der kleinen Lymphocyten.

Die Lymphocyten werden, wie allgemein anerkannt ist, in den follikulären Apparaten der Milz und der Lymphdrüsen produziert. Im Zentrum derselben, dem sogenannten Keimzentrum, findet man nur große Lymphocyten, die meist in lebhafter Teilung begriffen sind; je mehr man sich der Peripherie des Follikels nähert, desto zahlreicher werden die kleinen Lymphocyten. Je lebhafter die Proliferationsprozesse der Follikel sind, desto größer sind im allgemeinen die Keimzentren, und daher ist es begreiflich, daß bei derartigen pathologischen Prozessen auch große Lymphocyten in den Kreislauf hineingelangen können. Ob auch das Knochenmark sich an der Bildung der Lymphocyten beteiligt, wird verschieden beantwortet, je nachdem die betreffenden Autoren an der Identität der Keimzentrums- und der Knochenmarkslymphocyten festhalten (unitarische Anschauung) oder aber die letzteren als Myeloblasten streng von den ersteren, den Lymphoblasten, trennen (dualistische Anschauung). Am wenigsten geklärt ist noch die Herkunft der großen mononucleären Zellen, von denen ich es für sehr wahrscheinlich halte, daß sie allen Blutbildungsorganen entstammen können. Diese exquisit phagocytären Zellen, die Makrophagen *Metschnikoffs*, die namentlich die Aufgabe haben, größere Fremdkörper, wie rote Blutkörperchentrümmer etc., zu zerstören, habe ich bei meinen Untersuchungen stets in allen Blutbildungsorganen angetroffen und ich glaube, mit anderen Autoren, daß sie weitere Entwicklungsstufen von Lymphocyten sind, zumal die Giemsafärbung recht erhebliche tinktorielle Analogien zwischen beiden Zellarten aufdeckt.

Wenn wir noch einmal die Funktionen der Blutbildungsorgane kurz rekapitulieren, so bildet das Knochenmark sicherlich rote Blutkörperchen. Nach der dualistischen Ansicht produziert es außerdem nur Granulocyten, nach der unitarischen, außerdem auch Lymphocyten. Milz und Lymphdrüsen sind lediglich der Entstehungsort von Lymphocyten, alle Blutbildungsorgane bilden die großen mononucleären Zellen. Von sonstigen Funktionen des hämatopoetischen Apparates wäre noch zu erwähnen, daß die Milz die Zerstörungsstätte der roten und weißen Blutkörperchen ist

und daß unter pathologischen Bedingungen auch in Knochenmark und Lymphdrüsen rote und weiße Blutkörperchen sowie körperfremde Elemente, die in den Organismus hineingelangt sind, zerstört werden.

Wenden wir uns nun nach Besprechung der wichtigsten Tatsachen aus der normalen und pathologischen Histologie des Blutes dem Kapitel der funktionellen Aufgaben der körperlichen Blutelemente zu, so dürfte wohl die Rolle, welche die roten Blutkörperchen im Organismus spielen, als bekannt vorausgesetzt werden. Die Forschung der letzten Jahre hat auch in dieser Beziehung nichts wesentlich neues zutage gefördert, wenn auch aus manchen Ergebnissen der modernen Immunitätslehre hervorgeht, daß die roten Blutkörperchen wahrscheinlich noch ganz andere Leistungen zu vollbringen haben, als bloß den Sauerstoffwechsel des Organismus zu regulieren. Sicherlich spielen sie bei der Bindung bakterieller und nicht bakterieller Gifte eine Rolle.

Viel genauer sind wir über die Aufgaben der farblosen Blutkörperchen orientiert, wenigstens über die der polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten, welche zweifellos als die wichtigste aller Leukocytenformen aufzufassen ist. Über die Funktionen der Lymphocyten und der eosinophilen Zellen und der Mastzellen wissen wir so gut wie gar nichts. Die eosinophilen Zellen, eine Zellform, über die sich zahllose Forscher seit Jahrzehnten den Kopf zerbrochen haben, ohne daß die kaum noch übersehbare Literatur irgend etwas sicher positives über Herkunft und Bedeutung dieser Zellart ans Licht gebracht hätte, spielen doch wohl zweifellos eine wichtige Rolle. Bei der Verdauung treten sie in großen Mengen in der Darmschleimhaut auf, wie zuerst *Heidenhain* gezeigt hat, sie spielen unter gewissen pathologischen Verhältnissen, wie noch später ausführlich erörtert wird, eine Rolle, endlich lehrt die vergleichende Histologie, daß sie bei keinem einzigen Wirbeltier, dessen Blut untersucht worden ist, fehlen. Die großen mononucleären Zellen sind bereits von *Metschnikoff* als Makrophagen erkannt worden, und namentlich in der Milz erfüllen sie die Aufgabe, die Zerfallsprodukte der roten und weißen Blutkörperchen zu zerstören. Die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten endlich sind gleichfalls phagocytäre Zellen und namentlich unter pathologischen Verhältnissen kann man ihre Tätigkeit ohne Mühe beobachten.

Wie bereits oben erwähnt, wandern sie durch alle Schleimhäute aus; welcherlei Funktionen sie hierbei oder nach der Auswanderung in den betreffenden Sekreten zu erfüllen haben, ist leicht einzusehen; sie sollen eingedrungene Mikroorganismen unschädlich machen, eine Tätigkeit, bei der man sie sehr oft überraschen kann. Neuere chemische Forschungen haben aber weiter gezeigt, daß den Leukocyten noch weitere Aufgaben im Organismus zugeteilt sein müssen. Es hat sich nämlich gezeigt, daß sie Fermente enthalten, und zwar sowohl ein proteolytisches, ein lipolytisches und ein saccharifizierendes. Namentlich die Anwesenheit des proteolytischen Fermentes ist leicht nachzuweisen. *Jochmann* und *Müller* haben neuerdings ein sehr einfaches Verfahren dazu angegeben: sie bringen gewaschene Leukocyten auf erstarrtes Blutserum; nach längerer Einwirkung bei einer Temperatur von zirka 55° entsteht dann bei Anwesenheit des proteolytischen Fermentes eine Delle auf dem Serum. Den Lymphocyten kommt diese Wirkung nicht zu, ebensowenig dem Lymphdrüsengewebe, dagegen geben Milz und Knochenmark eine sehr starke Reaktion. Während

also im allgemeinen die Fermentwirkung an das Granulocytengewebe gebunden zu sein scheint, besitzen doch die ungekörnten Milzzellen gleichfalls diese Eigenschaft, müssen also wohl den Granulocyten nahestehen. Bei Körpertemperatur wirken die Leukocyten nur proteolytisch, wenn man sie vorher durch mehrstündige Erwärmung auf 55° geschädigt hat. Nach *Erben* kann man auch bei 37° proteolytische Fermentwirkung der Leukocyten feststellen, wenn man mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Serum zu Platten verarbeitet.

Nach Ansicht des letztgenannten Autors tritt bei der *Müller-Jochmann*schen Methode die Verdauung nicht ein, weil das vorhandene Serum die Proteolyse hemmt. In der Tat konnten ja *Müller* und *Jochmann* zeigen, daß das Blutserum auch ein Leukocytenantiferment enthält, denn wenn man zu gut verdauendem Eiter die 5—10fache Menge menschlichen Blutserums hinzusetzt und von dieser Mischung Tröpfchen auf die Löfflerplatte bringt, so bleibt jede Dellenbildung aus. Merkwürdigerweise besitzen nur die Leukocyten des Menschen, des Hundes und der höheren Affen proteolytische Eigenschaften. Der Antifermentgehalt des Blutserums schwankt in verschiedenen krankhaften Zuständen sehr, und nach den Feststellungen von *Brieger* und *Trebing* ist namentlich bei Carcinomen der Antifermentgehalt des Blutserums ein auffällig hoher. *Jochmann* und *Lockemann* ist es gelungen, durch Fällung mit Alkohol und einige andere chemische Prozeduren das Leukocytenferment ziemlich rein zu gewinnen. *Jochmann* konnte feststellen, daß dieses Ferment weder bактericide noch hämolytische Eigenschaften entfaltet. Wohl aber ist es imstande, abgetötete Bazillen zu verdauen. Man muß also annehmen, daß bei der Phagocytose die Abtötung der Mikroorganismen außerhalb oder innerhalb der Leukocyten durch andere Substanzen erfolgt, daß aber die wirkliche Verdauung in den Leukocyten durch das proteolytische Ferment besorgt wird. Toxinschädigende Wirkungen kommen dem Leukocytenferment nicht zu. Dagegen hat es wohl eine wichtige Aufgabe im Organismus dort, wo Entzündungsprodukte resorbiert werden sollen, zu erfüllen. Bei der Lösung von Pneumonien bringt es das Fibrin zur Verflüssigung, bei der Resorption eiweißreicher Exsudate und der Resorption von Zelltrümmern nach Verletzungen und Eiterungen aller Art ist es von großer Bedeutung.

Eine sehr große und wichtige Rolle spielen die farblosen Blutkörperchen bei der Entzündung. Sie verlassen hierbei, wie gleich näher geschildert werden soll, den geschlossenen Kreislauf und wandern, wie zuerst bekanntlich *Cohnheim* nachgewiesen hat, durch die Gefäßwände hindurch in das benachbarte Gewebe aus. Übrigens findet bereits, wie schon oben erwähnt, unter normalen Verhältnissen an den meisten Schleimhäuten eine Auswanderung der Leukocyten aus den Gefäßen nach der freien Oberfläche der Schleimhäute hin statt. Diesem Prozesse verdanken zum Beispiel die Speichelkörperchen und die Colostrumkörperchen ihre Existenz, die nichts anderes sind als ausgewanderte polymorphkernige Leukocyten. Auch im normalen Nasen-, Darm- und Vaginalschleim findet man immer einige Leukocyten. Über die Frage, ob nun bei der Entzündung nur bestimmte Formen der weißen Blutkörperchen oder aber alle Arten auswandern, ist außerordentlich viel diskutiert worden. Nach meiner Ansicht ist durch die sehr umfangreichen und exakten Studien, welche der russische Pathologe *Maximow* in den letzten Jahren angestellt hat, die Frage zu einem gewissen Abschluß

gebracht worden. Nach *Maximow* findet man im lockeren Bindegewebe folgende Zellarten schon normalerweise vor: 1. Fibroblasten, die seit altersher bekannten Bindegewebszellen, durch deren Tätigkeit die Bindegewebsfasern entstehen. 2. Klasmatocyten, Zellen, die in ihrem ganzen Habitus schon mehr den farblosen Blutzellen gleichen, aber seßhafte Elemente geworden sind. 3. Wanderzellen, Zellen mit durchaus leukocytenartigem Habitus, die am meisten den großen mononucleären Zellen und Lymphocyten gleichen und, wie ihr Name sagt, die Eigenschaft haben, im Bindegewebe herumzukriechen und unter gewissen Umständen auch phagocytäre Tätigkeit auszuüben. 4. Findet man mitunter, aber äußerst spärlich, polymorphkernige, neutrophile, eosinophile und Mastzellen. Bei der Entzündung findet nun, wie *Maximow* gefunden hat, nicht nur eine Auswanderung der polymorphkernigen Leukocyten statt, sondern auch die Lymphocyten wandern in beträchtlicher Menge durch die Gefäßwände hindurch. Während nun die polymorphkernigen Leukocyten allmählich zugrunde gehen, machen die Lymphocyten, welche *Maximow,* nachdem sie ausgewandert sind, als Polyblasten bezeichnet, wichtige Wandlungen durch. Sie haben die Aufgabe, Zerfallprodukte fortzuschaffen, werden aber später sessil und bilden schließlich Bestandteile des jungen Narbengewebes und nehmen einen Habitus an, der völlig dem der Klasmatocyten gleicht. Insbesondere häufen sie sich in der Umgebung der jungen Gefäße an, wo sie zu Adventitiazellen werden. Manche von ihnen werden direkt zu Fibroblasten. Auch die Plasmazellen stammen von den Polyblasten ab. Nach Ansicht *Maximows* stammt aber auch ein kleiner Teil der bei der Entzündung auftretenden Polyblasten von den Fibroblasten, den präexistierenden Wanderzellen des Bindegewebes und von den Klasmatocyten und klasmatocytenähnlichen Adventitiazellen der Gefäße ab. Mit einem Wort, die zahlreichen, bei der Entzündung auftretenden Zellarten sind sowohl hämatogenen wie histogenen Ursprunges, eine Tatsache, die für das Verständnis sehr vieler Prozesse bei der pathologischen Blutbildung, wie wir später sehen werden, von großer Wichtigkeit ist.

Es bestehen also zwischen den Elementen des Blutes und des Bindegewebes sehr nahe verwandtschaftliche Beziehungen, die aber durch die Entwicklungsgeschichte leicht erklärlich sind; Blut wie Bindegewebe entwickeln sich bekanntlich im embryonalen Leben aus dem Mesenchym, welches sich einmal zu fixen Bindegewebszellen, zweitens aber zu einem Stamme wandernder Zellen differenziert, zu dem auch die Leukocyten des Blutes gehören.

Weit genauer orientiert sind wir über das Verhalten der roten und weißen Blutkörperchen bei Allgemeinerkrankungen des Körpers. Daß nach direkten Blutverlusten eine dem Grade desselben entsprechende Anämie eintreten muß, ist längst bekannt. Dieselbe gleicht sich im allgemeinen langsam wieder aus und nach einiger Zeit hat der Körper die alte Blutmenge wieder gewonnen. Einem jeden Blutverlust folgt nach einiger Zeit eine leichte, bald wieder verschwindende Vermehrung der weißen Blutkörperchen (posthämorrhagische Leukocytose) und an den roten Blutzellen zeigen sich die bekannten regeneratorischen Veränderungen. Insbesondere treten in mehr oder weniger großer Anzahl nach Blutverlusten kernhaltige rote Blutkörperchen in den Kreislauf über. Während man früher annahm, daß die Regeneration des Blutes ausschließlich im Knochenmark stattfände,

haben neuere Forschungen gezeigt, daß auch die Milz, bisweilen sogar die Lymphdrüsen und die Leber, Organe, die normalerweise nichts mit der Neubildung der roten Blutkörperchen zu tun haben, sich an der Regeneration der Erythrocyten beteiligen können. Da diese Feststellungen an Leichenmaterial gemacht sind und im allgemeinen doch nur schwerere Fälle zur Sektion kommen, so ist wohl die Annahme am wahrscheinlichsten, daß diese vikariierende, extramedulläre, mithin also heteroplastische Blutbildung nur dann in die Erscheinung tritt, wenn besonders hohe Anforderungen an die Regeneration des Blutes gestellt werden. Jedenfalls beruht zum Teil die Schwellung der Milz und Leber, wie man sie bei manchen schweren Anämien beobachtet, auf dieser extramedullären Blutbildung. Es wäre daher unzweckmäßig, etwa derartige Organe wegen ihrer Größenzunahme therapeutisch beeinflussen zu wollen.

Im übrigen entwickelt sich bekanntlich eine Anämie eigentlich bei allen Krankheiten, die den Organismus einigermaßen angreifen, insbesondere bei allen Infektionskrankheiten. Es findet also bei denselben ein vermehrter Verbrauch von Erythrocyten statt, den der Körper nicht immer sogleich zu decken vermag. Die schwersten Grade von Anämie findet man bei Carcinomen, was in zweifelhaften Fällen bisweilen von differentialdiagnostischer Bedeutung sein kann. Weniger stark pflegt die Anämie bei Sarkomen zu sein. Von anderen Krankheiten, die mit oft ziemlich hohen Graden von Anämie einhergehen, nenne ich: Diabetes, Lebercirrhose und die Nephritis. Die Gicht dagegen pflegt keine nennenswerte Anämie im Gefolge zu haben. Von Infektionskrankheiten hinterläßt aus naheliegenden Gründen die schwerste Anämie der Typhus. Aber auch alle möglichen anderen Infektionskrankheiten können hie und da selbst bei kürzerer Dauer oft auffällig hohe Grade von Blutarmut hinterlassen. Ob in solchen Fällen besonders stark anämisierende Eigenschaften der Infektionserreger oder aber eine besondere Disposition der erkrankten Individuen anzunehmen ist, muß vorläufig noch dahingestellt bleiben.

Sehr großen Schwankungen unterliegt die Zahl der weißen Blutkörperchen, die ja normalerweise, wie oben erwähnt, eine typische Tageskurve zeigt. Wir bezeichnen eine Vermehrung der Leukocyten als Hyperleukocytose, eine Verminderung als Hypoleukocytose oder Leukopenie. Die gewöhnliche Form der Hyperleukocytose zeichnet sich dadurch aus, daß dabei die neutrophilen Leukocyten nicht nur absolut, sondern auch relativ vermehrt sind, so daß man also statt der normalen Prozentzahl derselben von 70 bis 75, 80 bis 90% konstatiert. Dabei pflegen die eosinophilen Zellen meist ganz verschwunden zu sein. Die gewöhnliche Form der Hyperleukocytose ist daher eine neutrophile. Die Gesamtzahl pflegt in solchen Fällen bis auf 12.000, 15.000 und 20.000 vermehrt zu sein. Hin und wieder findet man auch Zahlen bis zu 90.000 und mehr, sogar die abnorm hohe Zahl von 190.000 ist einmal festgestellt worden. Ziemlich häufig pflegen dabei auch die oben beschriebenen neutrophilen Myelocyten im Blute aufzutreten, aber stets nur in geringen Prozentsätzen. Bisweilen findet man unter diesen Umständen Plasmazellen im Blute, die *Türk* unter dem Namen Reizungsformen beschrieben hat. Die neutrophile Hyperleukocytose ist eine Funktion des Knochenmarkes, welches ja die Bildungsstätte der granulierten Leukocyten ist. Aber ebenso wie die Regeneration der Erythrocyten unter pathologischen Verhältnissen von Milz, Lymphdrüsen und Leber mit

übernommen werden kann, so gilt dies auch für die Hyperleukocytose. Auch hier findet wir, daß die genannten Organe entgegen ihrem Verhalten in gesunden Zeiten neutrophile Myelocyten zu produzieren beginnen. Übrigens sei hier erwähnt, daß wir sowohl bei anämischen Zuständen nicht nur extramedulläre Erythrocytenbildungen, sondern bis zu einem gewissen Grade gleichzeitig auch eine Neubildung von Myelocyten in den genannten Organen finden, und umgekehrt neben einer vorwiegenden Myelocytenproduktion bei Hyperleukocytosen in Milz und Lymphdrüsen auch immer eine gewisse Erythroblastenneubildung konstatieren können. Beide Prozesse bezeichnet man daher auch als myeloide Umwandlung, nur pflegt bei der einen Form die Granulocyten-, bei der anderen die Erythroblastenneubildung zu überwiegen. Das typische Blutbild der neutrophilen Leukocytose zeigt Taf. IV.

Bei der eosinophilen Leukocytose findet man nicht immer eine Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl, sondern nur eine relative Vermehrung der Eosinophilen, weshalb man besser von Eosinophilie spricht. Endlich gibt es eine relative Lymphocytose. Die absolute Lymphocytose ist identisch mit Lymphocytenleukämie und wird später besprochen werden, desgleichen die relative Lymphocytose bei pseudoleukämischen Zuständen. Gewöhnlich ist die relative Lymphocytose kombiniert mit Leukopenie. Sie bedeutet in diesen Fällen eine gewisse Schwäche der Blutbildungsorgane, also ein Versagen oder Daniederliegen der Granulocytenbildung, nicht etwa eine vermehrte Lymphocytenproduktion, die man vielmehr nur bei leukämischen und pseudoleukämischen Prozessen antrifft.

Die eben hier skizzierten Variationen der Leukocytose haben natürlich einen recht erheblichen diagnostischen und zum Teil auch prognostischen Wert, ja neuerdings suchen die Chirurgen aus dem Verhalten der Leukocyten unter Umständen direkt Indikationen zum operativen Eingriff abzuleiten. Zunächst kommt den Leukocyten bei Anämien eine erhebliche Bedeutung zu. Alle Anämien, die mit Hypoleukocytose und relativer Lymphocytose verlaufen, sind als besonders schwere anzusehen. Ihre Prognose ist um so ungünstiger, je geringer die Leukocytenzahl ist. Ganz besonders häufig findet man Leukopenie bei der schwersten aller Anämieformen, der perniziösen Anämie. Umgekehrt deuten normale oder hohe Leukocytenzahlen, namentlich auch erhebliche Mengen von eosinophilen Zellen auf gute regeneratorische Tätigkeit des Knochenmarkes hin, und man wird in solchen Fällen auch stets von seiten der roten Zellen offensichtliche Regenerationserscheinungen konstatieren. Eine Hyperleukocytose bei Anämien kann zunächst natürlich durch interkurrente Infektionen hervorgerufen werden. Dagegen ist eine chronische Anämie, die dauernd von einer Hyperleukocytose begleitet ist, ohne daß Fieber besteht, eigentlich immer ein Symptom von Carcinom. Namentlich können ulcerierte Magencarcinome, die der Palpation unzugänglich sind und die sonst keine eindeutigen Symptome haben, durch den Blutbefund diagnostiziert werden. Bei nicht ulcerierten Carcinomen findet man nicht immer Leukocytose. Ebenso wie die Anämie wird auch die Leukocytose bei Sarkomen meist vermißt. Aber sowohl Sarkome wie Carcinome können zu den schwersten Graden von Anämie und Leukocytose führen, wenn sie ausgedehnte Metastasen im Knochenmark haben. Wenn Carcinomkranke zugleich mit dem eben geschilderten Blutbefund deutliche Knochenschmerzhaftigkeit zeigen, so ist die Diagnose „metastatische Carcinomatose“ beziehungsweise „Sarkomatose des Skelett-

systems“ gesichert. Sehr häufig vermag bei den akuten Exanthemen eine Blutuntersuchung auf Grund des Leukocytenbefundes Aufklärung zu schaffen. Das Erysipel verläuft, wenn es mit hohem Fieber einhergeht, stets mit beträchtlicher Leukocytose. Desgleichen die Scarlatina, doch besteht bei letzterer gleichzeitig eine ausgesprochene Eosinophilie, also ein äußerst charakteristischer, bei keiner anderen fieberhaften Affektion vorkommender Blutbefund. Im Gegensatz dazu besteht bei Masern immer Leukopenie, falls nicht eine Komplikation vorliegt. Auch gewöhnliche Anginen sowie Diphtherie gehen stets mit Leukocytose einher. Bei den Pocken sollen nach einigen Autoren neben einer Vermehrung der Gesamtzahl der Leukocyten insbesondere die großen mononucleären Zellen vermehrt sein. Bei Malaria findet man zu Beginn des Schüttelfrostes eine leichte Leukocytose, später konstatiert man eine Leukopenie mit relativer Vermehrung der großen mononucleären Formen. Sehr charakteristisch und häufig differentialdiagnostisch ausschlaggebend ist das Verhalten des Blutes beim Typhus. Hier findet man während der ganzen Krankheit, selbst bei den allerhöchsten Temperaturen, eine Leukopenie und relative Lymphocytose. Nur bei Mischinfektionen und nach Darmblutungen kann sich eine Hyperleukocytose entwickeln. Unter Umständen kann die Typhusleukopenie bei dem sogenannten Pneumotyphus von differentialdiagnostischer Bedeutung sein, einer Krankheit, die oft mit Lungenerscheinungen beginnt und natürlich sehr leicht als echte croupöse Pneumonie imponieren kann. Eine Eosinophilie des Blutes findet man, abgesehen vom Scharlach, bei keiner fieberhaften Erkrankung. Sie kommt bei manchen Hautaffektionen vor, bei Asthma bronchiale, wo sie mit einer Eosinophilie der Bronchialschleimhaut einhergeht, ferner bei einer Reihe von Eingeweideparasiten und endlich bei der Trichinose. Bei letzterer Krankheit sind die einzelnen eingekapselten Trichinen von großen Massen eosinophiler Zellen umgeben und im Blute findet man manchmal bis zu 60 und 70%.

Von prognostischer Bedeutung ist das Verhalten der Leukocyten insofern, als das Fehlen einer Leukocytose bei Affektionen, bei denen sie sonst vorhanden ist, auf ein Darniederliegen der Knochenmarksfunktionen hinweist. Bei eitrigen Prozessen ist es daher ratsam, bei Leukopenie nicht abzuwarten, sondern möglichst schnell zu operieren. Namentlich für die Appendicitis ist das Verhalten der Leukocyten sehr eingehend studiert worden und viele Chirurgen lassen sich von dem Ergebnisse der Leukocytenuntersuchungen in ihrem Handeln bestimmen.

Eine ganz erhebliche Verfeinerung hat aber die Leukocytenuntersuchung und ihre diagnostische und prognostische Verwertung neuerdings durch die Untersuchungen *Arneths* erhalten. Dieser Autor teilt die neutrophilen Leukocyten auf Grund ihrer Kernbeschaffenheit in verschiedene Klassen ein. Zur ersten Klasse gehören die Zellen mit einem Kern, welche den Myelocyten am nächsten stehen und somit die jüngste aller Leukocytenformen des strömenden Blutes vorstellen. Zur zweiten Klasse gehören die Leukocyten mit 2 Kernen, zur dritten die mit 3, zur vierten die mit 4 und zur fünften die mit 5 Kernen. Zellen mit noch mehr Kernen kommen kaum vor. Bei normalen Individuen findet man nun, daß zur Klasse 1) 5%, zur Klasse 2) 35%, zur Klasse 3) 41%, zur Klasse 4) 17% und zur Klasse 5) 2% aller neutrophilen Leukocyten gehören. Diese Bestimmungen müssen an Triacidpräparaten gemacht werden, weil man bei dieser Färbungsmethode die

feinen Kernbrückchen und Kernverbindungsfäden nicht sieht, welche fast immer die einzelnen Kernfragmente verbinden und die Recognoscierung der betreffenden Zellen erschweren. Ein normales Mischungsverhältnis der neutrophilen Leukocyten bezeichnet *Arneth* als Isocytose und spricht, je nachdem dabei die Gesamtleukocytenzahl normal, erhöht oder herabgesetzt ist, von Isonormocytose, Isohypercytose und Isohypocytose. Bei Verschiebung des neutrophilen Blutbildes spricht *Arneth* von Anisocytose. *Arneth* hat nun festgestellt, daß man in sehr vielen pathologischen Zuständen trotz normaler Leukocytenzahlen doch bei Anwendung seiner Methode schwere Veränderungen des neutrophilen Blutbildes auffinden kann und daß demnach seine Methode weit wichtigere Aufschlüsse ergeben muß, als die bisher üblichen einfachen Zählungen.

Bei der gewöhnlichen Leukocytose werden nach den Feststellungen *Arneths* zunächst nur die Zellen der letzten Klassen verbraucht, die nach seiner Ansicht am geeignetsten sind, die Infektionserreger und ihre Toxine zu vernichten, und je größere Mengen dieser kampftüchtigsten Zellen der Körper hat, desto weniger wird sich ein vermehrter Untergang dieser Elemente bemerkbar machen. Je schwerer dagegen die Infektion ist, je mehr von diesen alten Zellen zugrunde gehen, desto höhere Anforderungen an die Leukocytenproduktion im Knochenmark gestellt werden, desto höher steigt die Zahl der Zellen in den ersten Klassen, welche die Jugendformen der erstgenannten darstellen. Im allgemeinen ist also eine fehlende oder geringe Verminderung der Leukocytenformen der letzten Klassen Beweis einer leichten Infektion, beziehungsweise ein Hinweis darauf, daß der Organismus leicht mit den Infektionserregern fertig wird, eine Verschiebung nach links, das heißt eine Vermehrung der Jugendformen in den ersten Klassen, Zeichen einer schwereren Erkrankung. Es hat sich weiter herausgestellt, daß trotz normaler Leukocytenzahl eine erhebliche Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links, eine Anisocytose, vorhanden sein kann, so daß also die *Arneth*sche Methodik einen viel tieferen Einblick in die Leukocytenreaktion gewährt, als die bloße Zählung der Leukocyten. Findet man beispielsweise bei irgend einer Eiterung im Organismus niedrige Leukocytenzahlen, so ist das keineswegs ein Zeichen des Rückganges der Infektion, wenn das *Arneth*sche Blutbild eine Verschiebung nach links zeigt; besteht dagegen bei niedriger Leukocytenzahl keine erhebliche Verschiebung nach links, so beweist das, daß die Leukocyten den Kampf mit den Infektionserregern verhältnismäßig gut bestehen, wenn auch eine gleichzeitige Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl auf einen noch günstigeren Stand des Kampfes hindeutet. Umgekehrt kann trotz bestehender Hyperleukocytose eine bedeutende Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links auf eine sehr starke Inanspruchnahme des Knochenmarkes hinweisen.

Die schwerste, prognostisch ungünstigste Blutveränderung ist die Anisohypoleukocytose, bei der Herabsetzung der Gesamtleukocytenzahl und schwere Schädigung der neutrophilen Zellen Hand in Hand geht, eine weniger schwere Blutschädigung ist die Anisonormocytose, dann käme der Reihe nach die Anisohypercytose und endlich die Isohypercytose als günstigste Leukocytenreaktion des Organismus, da sie beweist, daß trotz erhöhter Gesamtleukocytenzahl die Blutbildungsorgane noch nicht gezwungen waren, durch Neubildung für den Auszug junger Mannschaften zu sorgen. Es wäre aber verfehlt, auf Grund des Leukocyten-

bildes allein Prognosen stellen zu wollen, ohne auf die sonstigen Symptome zu achten, und den Allgemeinzustand des Organismus zu erwägen. Unsere Kenntnisse von der Bedeutung der Leukocytenveränderungen für den Ablauf der Infektion sind eben noch ganz ungenügende. Trifft man doch das theoretisch so deletär erscheinende Bild der Anisohypoleukocytose bei ganz leichten Erkrankungen, wie Masern, Varizellen und Mumps. Die Hyperleukocytose ist daher nach *Arneth* keineswegs das allein salutäre, auch in der Hypoleukocytose müssen wir eine Abwehrmaßregel des Organismus erblicken, ohne daß wir zur Zeit den Mechanismus derselben übersehen könnten.

Bei Pneumonien findet sich die stärkste Schädigung des Blutbildes, eine Anisohyperleukocytose, gleich nach dem Initialschüttelfrost und später in der kritischen beziehungsweise postkritischen Zeit. Dann pflegen auch meist Myelocyten aufzutreten. Mit Eintritt der Krise kann das Blutbild ein völlig normales werden, kann aber bisweilen noch längere Zeit Veränderungen aufweisen. Diejenigen Fälle, in denen bis zur Krise hin die pathologische Veränderung des Blutbildes rapide zunimmt, verlaufen besonders schwer. Bei Pneumonie mit atypischem Verlauf, besonders mit verzögerter Resolution, bleiben auch die Anomalien der Leukocytenmischungen länger bestehen. Beim Typhus abdominalis besteht eine Anisonormocytose und Anisohypocytose, Myelocyten werden sehr selten gefunden. Bei Anginen konstatierte *A.* Anisohypocytose, bei Diphtherie fand er in einem Fall eine Anisohypercytose, in einem anderen eine Anisohypocytose. Bei akutem Gelenkrheumatismus fehlen meistens Veränderungen des neutrophilen Blutbildes. Bei Masern entsprach der Grad der Verminderung der Gesamtleukocytenzahl der Schwere des Falles. Die schwerste Alteration des neutrophilen Blutbildes fand sich auf der Höhe des Exanthems. Bei Beginn der Erkrankung bestand immer eine längere Zeit anhaltende Anisonormocytose.

Was die Tuberkulose betrifft, so fand sich bei Miliartuberkulose eine starke Herabsetzung der Gesamtleukocytenzahl und eine schwere Veränderung des neutrophilen Blutbildes. Bei subakuten Phthisen ist trotz Fiebers und großer Mengen eitrigen Auswurfes keine Vermehrung der Leukocytenzahl, wohl aber eine Veränderung des neutrophilen Blutbildes festzustellen. In chronischen Fällen waren diese Veränderungen weniger ausgesprochen, erst bei vorgeschrittenen Phthisen fanden sich schwere Veränderungen. *Arneth* glaubt, daß der Blutbefund ein nicht zu unterschätzendes Kriterium für die Prognose der Phthise ist. Interessant sind seine Feststellungen bezüglich des Einflusses der Tuberkulinkur auf die Leukocyten; mit schweren Reaktionen gingen auch schwere Veränderungen des neutrophilen Blutbildes einher, bei Besserungen trat auch eine Sanktion des Blutbildes ein. Sehr wichtig sind die Feststellungen *Arneths* bei der Perityphlitis.

Bekanntlich stimmen die *Curschmann*schen Feststellungen nicht für alle Fälle und man beobachtet häufig geringgradige Leukocytenvermehrungen trotz ausgedehnter Eiterherde. Bestimmte Blutbilder für die einzelnen Formen der Appendicitis stellt *Arneth* nicht auf, glaubt aber den Schluß ziehen zu können, daß bei normaler Leukocytenzahl und normalem neutrophilen Blutbilde eine perityphlitische Eiteransammlung ausgeschlossen werden muß.

Speziell für das Frühstadium der akuten Appendicitis hat *Kothe* an dem Material der *Sonnenburg*schen Abteilung das neutrophile Blutbild nach

Arneth untersucht. In allen seinen Fällen fand sich eine mehr oder weniger hochgradige Verschiebung nach links, die im allgemeinen der Schwere der übrigen Erscheinungen parallel ging. Wiederholt konnte aber festgestellt werde, daß bisweilen Temperatur, Pulsfrequenz und Leukocytose im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung recht gering waren. In solchen Fällen wurde dann öfter doch eine schwere Schädigung des Blutbildes festgestellt und gab Veranlassung zur Operation, die in der Tat, wie sich dann herausstellte, dringend notwendig war. Umgekehrt wurde in einigen anderen derartigen Fällen auf Grund des neutrophilen Blutbildes, das nicht erheblich nach links verschoben war, eine exspektative Behandlung eingeschlagen, und der weitere Verlauf zeigte, daß man damit gut getan hatte. *Kothe* hat eine Vereinfachung der *Arneth*schen Methode vorgeschlagen, die mir recht praktisch erscheint. Da schon frühere Autoren es ausgesprochen haben, daß die Zahl der Zellen der ersten Klasse eine treue Abbildung der Veränderungen der neutrophilen Formen gibt, so hat er sich darauf beschränkt, die Prozentzahl der einkernigen neutrophilen Leukocyten festzustellen. In der Norm beträgt dieselbe nach seinen Untersuchungen 6% und somit bedeutet jede Erhöhung dieser Zahl eine Verschiebung nach links. In leichten Fällen fand er Zahlen von 6, 8, 9 und 10, meistens jedenfalls weniger als 20, in schwereren Fällen Zahlen von 20—30, in noch schwereren über 40%. Dort, wo er mehr als 45% Einkernige feststellte, war eine schwere Peritonitis vorhanden, die enorme Zahl von 70 und 80% fand er bei einer vorgeschrittenen, bald zum Exitus gekommenen Peritonitis. Auf Grund seiner Erfahrungen empfiehlt er in allen Fällen, wo man mehr als 30% einkernige findet, sofort zu operieren.

Die Diskussion über den Wert der *Arneth*schen Methode ist noch nicht geschlossen. Sehr viele Nachuntersucher (*Brugsch* und *Burnoff*, *Politzer*) haben sich dagegen, sehr viele aber auch dafür ausgesprochen. Neuerdings ist besonders eingewendet worden (*Brugsch*, *Schilling* und *Reicher*), daß man bei der Beobachtung sich bewegender Leukocyten bei Dunkelfeldbeleuchtung, bei welcher Methode der Kern außerordentlich deutlich sichtbar ist, sich davon überzeugen kann, daß der Kern jeden Augenblick eine andere Form annimmt, so daß also die im Trockenpräparat zur Untersuchung gelangende Kernform nur abhängig ist von dem jeweiligen Bewegungszustand, in dem sich der Kern zufällig im Moment der Blutentnahme befunden hat. Das hieße also, daß ein Kern, der eben noch mangels erheblicherer Gliederung als Zeichen der Jugendlichkeit seiner Zelle aufgefaßt werden mußte, sehr gut kurze Zeit, vorher aus zwei, drei oder mehr, weit auseinander gezogenen Fragmenten bestanden haben kann, also bei etwas früherer Fixation als einer sehr alten Zelle angehörig hätte aufgefaßt werden müssen.

Seit Kurzem ist man auch auf gewisse Veränderungen im Protoplasma der neutrophilen Leukocyten bei Infektionskrankheiten aufmerksam geworden. Schon lange bekannt ist es ja, daß man bei vielen Leukocytosen, außerdem aber auch beim Diabetes in vielen Leukocyten durch die Jodreaktion das Vorhandensein von Glykogen nachweisen kann, welches sich dabei braun färbt. Insbesondere soll man bei eitrigen Prozessen fast stets Glykogen in der Mehrzahl der Leukocyten finden. Dann haben jüngst eine Reihe italienischer Forscher auf das zwar schon früher bekannte, aber nicht genügend beobachtete und diagnostisch gar nicht verwertete Vor-

kommen von fettkörnchenhaltigen Leukocyten im Blute bei verschiedenen Krankheiten aufmerksam gemacht. Der Nachweis des Fettes erfolgt mit Hilfe der vitalen Färbung mit dem bekannten Fettfarbstoff Sudan III. Man findet in den einzelnen Leukocyten verschiedene Mengen von Fettkörnchen, in manchen aber in so erheblichem Grade, daß man glaubt Eiterkörperchen vor sich zu haben. Ob diese fettige Metamorphose oder Fettaufnahme von seiten der Leukocyten unter der Einwirkung von Toxinen stattfindet, oder aber der voraufgegangenen Phagocytose von Mikroorganismen ihre Entstehung verdankt, ist noch nicht festgestellt.

Für völlig aufgeklärt kann überhaupt die Rolle, welche die weißen Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten spielen, noch nicht gelten, und insbesondere wissen wir noch nichts sicheres über ihre Beziehungen zur Bildung der zahlreichen Immunkörper, wenn es auch sicher ist, daß sie bactericide Substanzen enthalten. Lange Zeit hindurch hat man sogar bestritten, daß sie bei der direkten Vernichtung der Mikroorganismen durch Phagocytose eine erhebliche Rolle spielen, während bekanntlich schon vor vielen Jahren *Metschnikoff* hierin ihre Hauptfunktion gesehen hatte. Die interessanten Forschungen des Londoner Bakteriologen *Wright* haben die alte *Metschnikoff*sche Lehre aber wieder zu Ehren gebracht. *Wright* konnte durch eine Reihe sinnreicher Experimente zeigen, daß die neutrophilen Leukocyten nicht nur die Fähigkeit haben, Infektionserreger zu fressen, sondern daß sie auch bei jeder Infektion im Laufe derselben die Fähigkeit erlangen, mit besonderer Leichtigkeit die spezifischen Erreger dieser Infektion zu vernichten. Indessen beruht diese ihre Fähigkeit auf der Anwesenheit bestimmter Stoffe des Blutserums, welche *Wright* Opsonine nennt und die nicht etwa die Leukocyten zu erhöhter Phagocytose stimulieren, sondern vielmehr die Bakterien in bestimmter Weise präparieren, so daß sie leichter phagocytiert werden können. *Whrigts* interessante Experimente seien an einem Beispiel erläutert. Entnimmt man einem Individuum mehrere Tropfen Blut, welche man zur Verhinderung der Gerinnung in eine Natrium citricum-Lösung hineintropfen läßt, wäscht dann das Blut wiederholt in Kochsalzlösung aus, vermengt es mit einer Staphylokokkenemulsion und bringt es für einige Zeit in den Brutschrank, so kann man sich bereits nach einer Viertelstunde davon überzeugen, daß einige Leukocyten Staphylokokken aufgefressen haben. Wiederholt man denselben Versuch mit Zusatz frischen Blutserums, so tritt eine viel reichlichere Phagocytose der Staphylokokken ein. Benutzt man endlich nicht gewöhnliches Blutserum, sondern das Blutserum eines Tieres, das gegen Staphylokokken immunisiert ist, oder das eines Menschen, der gerade im Begriffe ist, eine Staphylokokkeninfektion zu überstehen, oder sie überstanden hat, so ist die Phagocytose noch reichlicher. Es werden also durch Immunisierung mit Staphylokokken die spezifischen Opsonine des Blutserums vermehrt. *Wright* hat versucht, auf Grund der opsonischen Kraft des Blutserums die Diagnose zu stellen und therapeutische Beeinflussungen vorzunehmen. Bei allen Infektionen muß die opsonische Kraft des Blutserums nach seiner Lehre vermehrt sein und dort, wo sie nicht genügend vermehrt ist, muß man durch Vaccination mit der betreffenden abgeschwächten Bakterienart eine Vermehrung der Opsonine herbeizuführen versuchen. Näher wollen wir auf die Opsoninfrage, die streng genommen nicht zum Rahmen unseres Themas gehört, nicht eingehen.

Zum Schlusse endlich müssen wir noch kurz das interessante und wichtige Gebiet der Cytodiagnostik streifen. Man versteht darunter diejenige Untersuchungsmethode, welche auf Grund der Feststellung der in pathologischen Körperflüssigkeiten vorhandenen Zellformen versucht, Rückschlüsse auf die Natur der vorliegenden Krankheitsprozesse zu ziehen. Der Name Cytodiagnostik rührt von *Widal* her. Da alle in pathologischen Körperflüssigkeiten vorkommenden Zellen mit Ausnahme der Endothelien und etwaigen Geschwulstelementen zum größten Teil aus dem Blute stammen, so gehört das Kapitel der Cytodiagnostik zur allgemeinen Pathologie des Blutes. Die beiden grundlegenden, durch viele Befunde erhärteten Tatsachen der Cytodiagnostik sind folgende: Bei allen ganz akuten Prozessen findet man vorwiegend polynucleäre neutrophile Zellen, bei allen chronischen Affektionen dagegen Lymphocyten. In allen denjenigen Ergüssen, die nicht entzündlicher Natur sind, sondern als Transsudate aufgefaßt werden müssen, fällt der Reichtum an Endothelien auf. Im einzelnen haben die recht zahlreichen Studien auf diesem Gebiet folgendes ergeben: Bei pleuritischen Ergüssen spricht eine Lymphocytose, namentlich wenn die Ergüsse noch nicht alt sind, für eine tuberkulöse Natur des Prozesses. Sind die Exsudate aber älterer Natur, so muß man mit der Diagnose Tuberkulose sehr vorsichtig sein. Bei Bauchhöhlenergüssen, die ja weitaus in der Mehrzahl der Fälle auf Stauung zurückzuführen sind, überwiegen Endothelien. Bei tuberkulösem Ascites überwiegen die Lymphocyten und bei akuten eitrigen Peritonitiden findet man vorwiegend polynucleäre Leukocyten. Von großer Wichtigkeit ist die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis für die Diagnostik der Nervenkrankheiten geworden. Insbesondere beweist im allgemeinen das Fehlen einer Vermehrung der zelligen Bestandteile das Vorhandensein eines funktionellen Leidens. Bei Meningitiden spricht Lymphocytose für tuberkulöse Ätiologie. Von den übrigen Gehirn- und Rückenmarkskrankheiten führen in erster Linie die syphilitischen und metasyphilitischen Erkrankungen zu ausgesprochener Lymphocytose. Aber auch bei einigen anderen chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems nicht syphilitischer Natur ist wiederholt Lymphocytose festgestellt worden. Es scheint, daß die Beteiligung der Meningen das auslösende Moment für das Erscheinen der Lymphocyten im Liquor ist. So wertvoll die Resultate der Cytodiagnostik sind, so müssen sie doch mit allergrößter Vorsicht für die Diagnostik herangezogen werden und man darf niemals das gesamte klinische Bild der vorliegenden Erkrankung außer acht lassen.

II. Erythrocytose und Erythrämie (Polycythämie).

Im Gegensatz zur Anämie nennt man einen Zustand, in welchem wir nicht eine Verminderung, sondern eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen und des Blutfarbstoffes finden, seit einiger Zeit Polycythämie oder Polyglobulie. Die Existenz derartiger Erkrankungen ist noch nicht lange bekannt und nur langsam beginnen unsere Kenntnisse vom Wesen dieser merkwürdigen Affektion sich zu klären. Es hat sich herausgestellt, daß in vielen Fällen die Vermehrung der roten Blutkörperchen eine sekundäre Erscheinung ist, für die wir eine Ursache kennen, wenn wir auch keineswegs immer einen tieferen Einblick in den

feineren ätiologischen Zusammenhang und die pathogenetischen Vorgänge tun können. Diese sekundären Polycythämien habe ich vor nicht allzulanger Zeit vorgeschlagen, Erythrocytosen zu nennen, in bewußter Anlehnung an die Bezeichnung Leukocytose, womit wir ja auch solche Vermehrungen der farblosen Blutelemente bezeichnen, die wir als sekundäre funktionelle auffassen müssen.

Außerdem aber gibt es Polycythämien, für die man bisher keine Ursache finden konnte, und die scheinbar essentielle und primäre Erkrankungen der Blutbildungsapparate sind. Für derartige Affektionen hat bereits *Türk* vor Jahren den Namen Erythrämie einzuführen versucht und ich selbst habe auf Grund der neuerdings gefundenen pathologisch-anatomischen Tatsachen für derartige Fälle gleichfalls die Bezeichnung „Erythrämie" vorgeschlagen. Diese Nomenclatur scheint auch bereits die Billigung einiger neuer Autoren gefunden zu haben, und wird sich hoffentlich einführen, da sie das Wesentliche und Charakteristische der beiden verwandten Zustände am deutlichsten und klarsten zum Ausdruck bringt.

Über die sekundären Polycythämien oder Erythrocytosen sind wir schon ziemlich lange einigermaßen orientiert. Die bekannteste Form derselben ist die Erythrocytose im Höhenklima. Über Wesen und Ursache derselben ist seit Jahren viel diskutiert worden und die widersprechendsten Theorien wurden darüber aufgestellt. Man weiß, daß ziemlich parallel der Erhebung über den Meeresspiegel die Zahl der roten Blutkörperchen steigt. Die höchste bei 4400 *m* von *Viault* gefundene Zahl beträgt 8,000.000. Über das genauere Verhalten des Hämoglobins sind widersprechende Angaben gemacht worden; einige Untersucher behaupten, daß die Werte dafür langsamer ansteigen wie die für die Erythrocyten, andere wollen einen völligen Parallelismus gefunden haben. Beim Rückgang in die Tiefe verschwinden allmählich die hohen Zahlen für Zellen und Hämoglobin wieder. Über die Ursache dieser gesetzmäßigen Schwankung der Zellen- und Farbstoffwerte sind im ganzen 5 Theorien aufgestellt worden. Einige Autoren behaupten, daß eine ungleichmäßige Verteilung des Blutes im Gefäßsystem, und zwar eine Überfüllung der peripheren Blutgefäße die festgestellte Polyglobulie vortäuscht. Andere Forscher behaupteten, daß eine Bluteindickung stattfände und daß dadurch die Erythrocytenzahl in der Raumeinheit Blut zunähme, wieder andere, *Bunge* und *Abderhalden*, vermuten, daß durch vasomotorische Vorgänge Plasma an die Gewebe abgegeben und dadurch, also auch durch eine Art Eindickung, die Blutkörperchenzahl in der Raumeinheit gesteigert würde. *Gottstein* glaubte, daß ein Konstruktionsfehler der *Thoma-Zeiss*schen Kammer (Abhängigkeit der Höhe derselben vom Luftdruck) eine Zellvermehrung vortäusche, und endlich wurden die genannten Beobachtungen auf eine wirkliche Vermehrung der Zellen wie des Farbstoffes im Höhenklima zurückgeführt. Die *Gottstein*sche Ansicht ist als irrig längst widerlegt. Die Theorie von *Bunge* und *Abderhalden*, welche vasomotorische Prozesse und Übertritt von Plasma in die benachbarten Gewebe zur Erklärung heranzieht, ist für die schnell auftretenden Erythrocytosen, wie sie namentlich bei Ballonfahrten auftreten, wohl zutreffend. Daß aber ein längerer Aufenthalt in der Höhe eine wirklich vermehrte Neubildung von Blut zur Folge hat, ist wohl durch die Befunde von *Zuntz* und seinen Mitarbeitern als sicher erwiesen zu betrachten. Finden sich doch im Knochenmark Zeichen erhöhter Neubildung, ist doch

die Gesamthämoglobinmenge vermehrt, und kann man doch endlich, wie *Bence* nachgewiesen hat, durch Sauerstoffeinatmungen die Höhenpolyglobulie zum Schwinden bringen.

Eine weitere Form der Erythrocytose wird bei einigen Vergiftungen gefunden, und zwar bei Kohlenoxyd- und bei Phosphorintoxikation. Über diese merkwürdigen Tatsachen, die zur Zeit noch nicht hinreichend geklärt sind, werden hoffentlich bald weitere Untersuchungen näheres eruieren.

Schon lange bekannt (bereits 1872 von *Naunyn* beschrieben) ist die Erythrocytose und Hämoglobinvermehrung bei chronischer Dyspnoe. Es sei hier erwähnt, daß neuerdings *Kuhn* durch die von ihm in die Therapie eingeführte Saugmaske, welche die Einatmung erschwert, also auch der Dyspnoe entsprechende Bedingungen künstlich schafft, Vermehrung der roten Blutkörperchen beschrieben hat. Wahrscheinlich ist in diesen Fällen die Erythrocytose aus einer kompensatorischen Mehrleistung des Knochenmarkes zu erklären, welches mehr Zellen produziert, weil die vorhandenen Elemente unter den geschaffenen ungünstigen Bedingungen ihre Funktion der Regulierung des Sauerstoffwechsels der Gewebe nicht mehr hinreichend versehen können.

Ob in ähnlicher Weise die Polycythämien bei congenitalen Herzfehlern zu erklären sind, und die von *Lommel* bei chronischen Pfortaderstauungen gefundenen Erythrocytosen durch den gleichen Mechanismus zustande kommen, muß noch dahingestellt bleiben. Eine erhöhte Neubildung im Knochenmark hat jedenfalls *Weil* bei kongenitalen Herzfehlern und *Lommel* in zwei Fällen von Pfortaderstenose konstatiert.

Dagegen beruhen wohl die Polyglobulien bei gewöhnlichen Herzfehlern auf Stauungen und Bluteindickungen und sind nicht durch eine vermehrte Neubildung bedingt. Ich wenigstens habe wiederholt bei schweren Herzfehlern jede Spur einer vermehrten Regeneration im Knochenmark vermißt. Allerdings fand ich dasselbe oft rot, doch ergab eine Untersuchung von Schnittpräparaten, daß diese Röte lediglich auf einer Blutüberfüllung der Venen beruhte.

Endlich sei noch einer sehr häufigen Form der Erythrocytose Erwähnung getan, die aber eine physiologische ist, nämlich der Erythrocytose der ersten Lebenstage. Es ist bekannt, daß das Neugeborene einen sehr großen Vorrat Blut mit auf die Welt bekommt, der aber bald normalen Werten weichen muß. Ob die Menge der roten Blutkörperchen des Neugeborenen, wie vielfach behauptet wird, von der Zeit der Abnabelung abhängig ist, und ob der Icterus neonatorum damit im Zusammenhang steht, ist noch nicht genügend untersucht.

In allen soeben besprochenen Formen der Erythrocytose liegt also jedenfalls eine rein funktionelle, sekundäre, durch bekannte Noxen verursachte Vermehrung der Erythrocyten vor, die wir nicht als das eigentliche Wesen der Krankheit zu betrachten haben, sondern nur als ein Symptom von mehr passagerer oder wenigstens sekundärer Bedeutung.

Im Gegensatz hierzu bezeichnen wir als Erythrämie eine Erkrankung, bei welcher die Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins in Verein mit einer ganzen Reihe noch anderer Blutveränderungen im Vordergrunde des ganzen Krankheitsbildes steht und das eigentliche Wesen der Erkrankung bedeutet, ohne daß es möglich ist, diese Blutveränderungen wie bei den Erythrocytosen mit irgend einer anderen

Anomalie im Organismus in Zusammenhang und in Abhängigkeit von ihr zu bringen.

Über diese Krankheit, die zuerst als eigenartiger klinischer Symptomenkomplex von *Vaquez* im Jahre 1892 beschrieben wurde, wollen wir nunmehr ausführlich sprechen. Synonyme Bezeichnungen für dieselbe sind: Polycythämie, Polyglobulie, Polycythaemia rubra, Erythrocytosis (megalosplenica), Plethora vera. Wir werden später noch sehen, welche wichtige Rolle die Gesamtvermehrung der Blutmenge, die Plethora vera, bei dieser Affektion spielt. Da ist es denn interessant, daß bereits *v. Recklinghausen* in seinem bekannten „Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung" einige Tatsachen anführt, welche für das Vorkommen einer derartigen Blutanomalie schon damals sprachen. Es gibt, wie er näher darlegt, Fälle, in denen man bei der Sektion neben ungewöhnlich starker Herzhypertrophie und bei großer Weite der arteriellen und venösen Gefäßstämme eine immense Blutüberfüllung aller Organe findet. Im Leben sollen sich diese Fälle durch vollen Puls, Neigung zu aktiven Kongestionen, Hyperämien der sichtbaren Schleimhäute und der übrigen Körperhaut auszeichnen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß *v. Recklinghausen* bei dieser Schilderung Krankheitszustände im Auge hatte, die vielleicht mit dem hier geschilderten Symptomenkomplex identisch sind.

Wenn wir alle bisher beschriebenen Fälle von Erythrämie Revue passieren lassen, so hat es den Anschein, daß man zwei große Gruppen dieser Krankheit unterscheiden muß, nämlich eine Form mit und eine Form ohne Milztumor. In allen bisher zur Sektion gekommenen Fällen war eine Schwellung der Milz vorhanden, Fälle ohne Milztumor haben bisher noch nicht anatomisch untersucht werden können. Da aber die Größe des Milztumors außerordentlichen Schwankungen unterliegt, von eben noch nachweisbaren, den Rippenbogen gerade noch überragenden leichten Vergrößerungen, bis zu gewaltigen, einen großen Teil der Bauchhöhle ausfüllenden und bis zur Symphyse reichenden Tumoren, so sind wir vorläufig wohl zu dieser Zweiteilung noch nicht berechtigt.

Die Krankheit tritt gewöhnlich im 4. bis 5. Lebensjahrzehnt auf, wenn auch ihre ersten Anfänge bisweilen weiter zurückdatiert werden. Es sind aber auch Fälle mitgeteilt worden, in welchem die Affektion mit Wahrscheinlichkeit als eine angeborene anzusehen ist. Männer scheinen häufiger als Frauen davon befallen zu werden. Was den Patienten gewöhnlich zuerst als ungewöhnliches Symptom auffällt und auch von der Umgebung bemerkt wird, ist eine hochrote bis blaurote Verfärbung der Haut und der Schleimhäute. Zu den Fällen mit Milztumor gesellen sich auch bald Beschwerden im Leibe hinzu, die sich meist in dem Gefühl von großer Völle besonders in der Gegend des linken Hypochondriums äußern. Es treten Verdauungsstörungen auf, nervöse Symptome, wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl etc. und eine allgemeine Abnahme der Kräfte. Wenn die Patienten ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, ist das Krankheitsbild gewöhnlich schon voll entwickelt.

Wer jemals einen derartigen Fall aufmerksam studiert hat und die Literatur kennt, wird meist schon beim ersten Anblick eines derartigen Patienten an die Diagnose Erythrämie denken, die natürlich endgültig erst nach genauester klinischer Untersuchung und in erster Linie nach einer exakten Blutuntersuchung gestellt werden darf. Das Äußere dieser Kranken

ist in hohem Grade charakteristisch. Sie sehen so aus, als ob ihnen ständig die Schamröte im Gesicht stände (Polycythaemia rubra), wie echauffiert, seltener kann man die Farbe ihrer Haut und der Schleimhäute als cyanotisch bezeichnen. Bedingt ist diese veränderte Hautfarbe durch eine Hyperämie aller Gefäße, nicht etwa also wie bei Stauungszuständen mannigfachster Art nur durch eine Blutüberfüllung der Venen. Mehr cyanotisch werden die Haut und die Schleimhäute dort sein, wo die Venen aus irgend welchen Gründen entweder reichlicher vorhanden sind oder aber dem erhöhten Blutdruck weniger Widerstand geleistet haben und besonders stark dilatiert wurden. Sehr gut kann man das vielfach am Augenhintergrund erkennen, wo man Arterien wie Venen außerordentlich stark mit Blut gefüllt sieht. Im Zusammenhang mit dieser Blutüberfüllung steht die große Neigung aller Schleimhäute zu Blutungen, über die die Patienten bisweilen direkt klagen oder von denen man, wenn sie nicht sehr erheblich waren, bei genauer Untersuchung sichtbare Spuren findet. Auch Blutungen im Magendarmkanal kommen vor. Wiederholt sind Trommelschlägelfinger konstatiert worden. Wie die Betastung der fühlbaren Arterien beweist und wie auch durch instrumentelle Untersuchungen wiederholt festgestellt, ist der Blutdruck bei einer großen Zahl dieser Kranken beträchtlich erhöht. Das Herz ist bisweilen, aber nicht immer hypertrophisch. Veränderungen von seiten der Lungen sind nicht charakteristisch. Die Leber wird meist als deutlich vergrößert angegeben. Eine Milzschwellung fehlt bisweilen, in der Mehrzahl der Fälle aber ist sie vorhanden und kann die stärksten Grade erreichen. Auch die Leber ist vielfach als vergrößert zu palpieren und perkutieren. Der Urin ist in manchen Fällen normal, in anderen erhält er etwas Eiweiß und hyaline wie granulierte Zylinder. Der Urobilingehalt ist fast immer vermehrt. Von seiten des Nervensystems bestehen im wesentlichen subjektive Symptome, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Gefühl allgemeiner Schwäche. Andere bei Erythrämie beobachtete Symptomenkomplexe sind: Menière, Erythromelalgie, Zwangsvorstellungen. Es kann aber auch infolge der großen Neigung zu Blutungen durch Hämorrhagien im Bereiche des Zentralnervensystems zu allerschwersten Störungen kommen. So sind große Blutungen im Inneren des Gehirns wie an der Konvexität desselben beschrieben worden, die gewöhnlich zum Tode geführt haben. Folge dieser großen Neigung zu Blutungen sind auch schwere Menorrhagien, Nasenblutungen, Blutungen in die Pleurahöhle hinein, ja sogar Blutungen ins Parenchym der Milz, die zu umfangreichen Nekrosen und Cystenbildungen führen können.

Die charakteristischsten Veränderungen zeigt das Blut. Daß die Gesamtmenge desselben vermehrt ist, wird mit Hilfe der neueren Methoden hoffentlich bald an einschlägigen Fällen schon im Leben gezeigt werden können; bisher ließ es sich nur, wie gleich näher erwähnt werden wird, gelegentlich von Sektionsbefunden feststellen. Die typischen Blutveränderungen, die bisher beim Lebenden erhoben worden sind, sind folgende: Die Gesamtzahl der roten Blutkörperchen ist erhöht, und zwar sind Zahlen bis zu 12,000.000 gefunden worden. Der Hämoglobingehalt kann bis 150 und 200% steigen, ist aber vielfach nicht in gleichem Maße erhöht, wie es der Vermehrung der Erythrocyten entspricht; es besteht alsdann herabgesetzter Färbeindex, das heißt, das einzelne rote Blutkörperchen ist hämoglobinärmer als in der Norm. Bisweilen findet man leichte Größenunter-

schiede, einzelne polychromatophile Elemente und Normoblasten. Die Zahl der weißen Blutkörperchen war in manchen Fällen normal, in anderen beträchtlich (bis zu 52.000) erhöht, ohne wesentliche Änderungen des normalen prozentualen Mischungsverhältnisses. Wiederholt wurden neutrophile Myelocyten gefunden. Das spezifische Gewicht des Gesamtblutes ist erhöht, das des Serums weist ungefähr normale Werte auf. Ebenso ist der Wassergehalt des Serums sowie der Trockenrückstand desselben annähernd normal. Wäre in diesen Fällen die Vermehrung der roten Blutkörperchen auf eine Eindickung des Blutes zurückzuführen, so müßte man erhöhte Werte für den Trockenrückstand und erniedrigte für den Wassergehalt finden. Die Viskosität des Blutes ist beträchlich erhöht, und zwar im allgemeinen entsprechend der Erhöhung der roten Blutkörperchenzahl.

Der Obduktionsbefund, der bisher im ganzen in 6 Fällen erhoben werden konnte, zeigt zunächst, daß bei dieser Krankheit in der Tat eine Vermehrung der Gesamtblutmenge, eine Plethora vera vorliegt. Übereinstimmend wird angegeben, daß die Organe geradezu von Blut strotzten und in einem von mir beobachteten Falle konstatierte ich gleichfalls diese enorme Blutfülle aller Organe, obwohl der Patient während des Lebens durch Pleurapunktionen große Massen Blut verloren hatte und die eine Pleurahöhle noch auf dem Sektionstisch zirka 2 *l* reines Blut enthielt und auch eine große Milzcyste prall mit Blut gefüllt war. Es fragt sich nun, ob diese zweifellos enorm vermehrte Blutmenge Folge vermehrter Neubildung oder verringerten Verbrauches ist. Die Untersuchung der Blutbildungsorgane hat bisher übereinstimmend ergeben, daß tatsächlich eine erhöhte Mehrproduktion von roten Blutkörperchen, und zwar im wesentlichen von seiten des Knochenmarkes stattfindet, während über die Frage, ob gleichzeitig auch ein verminderter Verbrauch vorliegt, die anatomische Untersuchung bis jetzt keinen Aufschluß gebracht hat. Das Knochenmark befand sich in allen untersuchten Fällen im Zustande lebhaftester Proliferation. Die langen Röhrenknochen enthielten gar kein oder nur wenig Fettmark und auch in den kurzen Knochen ließ sich ein Schwund des Fettmarkes feststellen. Makroskopisch erinnert das Mark der langen Röhrenknochen sehr an die Befunde bei perniciöser Anämie, mikroskopisch dagegen läßt sich natürlich keine megaloblastische Umwandlung feststellen. Das neugebildete Knochenmark besteht aus Normoblasten sowie allen sonst im Knochenmark vorkommenden Leukocytenarten. Die Menge der Normoblasten in der Raumeinheit Mark scheint nicht vermehrt zu sein; da aber das gesamte Knochenmark gegenüber der Norm an Masse beträchtlich zugenommen hat, so findet natürlich eine gewaltige Hyperproduktion von Erythrocyten statt. Gleichzeitig allerdings werden auch beträchtlich mehr Leukocyten gebildet wie in der Norm. Warum dieselben nicht gleichfalls in erhöhtem Maße ausgeschwemmt werden wie die Erythrocyten, läßt sich zurzeit nicht entscheiden. Wir haben aber hierfür bereits Analoga in der Pathologie: bei der perniciösen Anämie finden wir gleichfalls im Knochenmark eine gewaltige Neubildung von Leukocyten und trotzdem im Blute sogar eine Hypoleukocytose. Ganz passiv scheinen sich die Lymphdrüsen zu verhalten, während in der Milz wiederholt ein geringer Grad von myeloider Umwandlung gefunden worden ist.

Die gewaltige Schwellung der Milz beruht zum größten Teil auf Hyperämie, außerdem wohl auf einer gleichmäßigen Zunahme aller Elemente.

Einen wesentlichen Anteil an der Neubildung der roten Blutkörperchen hat die Milz nach den bisher vorliegenden Befunden augenscheinlich nicht. Worauf daher ihre oft so gewaltige Größenzunahme beruht und was sie für den Krankheitsprozeß als solchen bedeutet, ist noch völlig unklar. Milzexstirpationen beeinflussen, wie einige Beobachtungen gezeigt haben, die Polycythämie nicht, neuerdings ist sogar ein Fall von ausgesprochener Polycythämie bei einem kongenitalen Vitium mitgeteilt worden, in dem die Milz fehlte.

Wiederholt sind in der Milz große Cystenbildungen mit bald blutigem, bald serösem Inhalt beschrieben worden. Vermutlich sind dieselben dadurch zustande gekommen, daß Blutungen in das Parenchym hinein stattgefunden haben, die allmählich auf Grund der meist vorhandenen Blutdrucksteigerung und der Vermehrung der Gesamtblutmenge zu einer immer größer werdenden Höhlenbildung geführt haben. Natürlich kann es dabei durch den starken Druck leicht zu einer partiellen Nekrose des benachbarten Milzgewebes kommen. Wiederholt ist in Fällen von Erythrämie Milztuberkulose beschrieben worden; sicherlich hat dieselbe mit der Krankheit als solcher gar nichts zu tun und ist als eine rein sekundäre Affektion aufzufassen, da sehr viel Fälle von Milztuberkulose ohne Erythrämie bekannt sind.

Neben der Vermehrung der Gesamtblutmenge, der beschriebenen Veränderung des Knochenmarkes und dem meist vorhandenen Milztumor sind charakteristisch für die Erythrämie die in allen Organen nachzuweisenden, oft recht beträchtlichen Erweiterungen sämtlicher prall mit Blut gefüllten und hie und da auch zerrissenen Gefäße. Dieser mikroskopische Befund allein ist schon ein Beweis, daß eine Vermehrung der Gesamtblutmenge vorliegen muß, da anders diese universelle Hyperämie aller Gefäße mechanisch gar nicht zu erklären wäre.

Alle übrigen bei der Erythrämie beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen sind sekundärer Natur und nicht immer vorhanden. Wir wollen eine genaue Beschreibung aller derartiger Befunde, die zur Erkenntnis des Wesens dieser merkwürdigen Affektion keinen nennenswerten Beitrag liefern, hier übergehen.

Wir haben also gesehen, daß das eigentliche Wesentliche des pathologisch-anatomischen Befundes bei der Erythrämie der Nachweis einer erhöhten Tätigkeit des Knochenmarkes ist, für die wir auf Grund unserer anatomisch-histologischen Untersuchung keinen weiteren Grund finden können. Man hat deshalb auch *(Parkes Weber)* die Krankheit Polycythaemia myelopathica genannt. Worauf beruht nun aber in letzter Linie diese gesteigerte Knochenmarkstätigkeit, deren Produkt und Folgezustand die Erythrämie ist. Wenn wir diese Frage zu beantworten versuchen, so sind wir leider gezwungen, uns völlig auf hypothetischem Gebiete zu bewegen.

Lommel glaubt, daß chronische Kreislaufshindernisse vielleicht ätiologisch eine Rolle spielen, weil man bei kongenitalen Herzfehlern und erworbenen Fehlern des rechten Herzens oft Polycythämie findet. Indessen ist es doch wohl nicht erwiesen, daß es sich in diesen Fällen, mag auch gelegentlich mal eine erythroblastische Reizung vorliegen, um eine Plethora vera handelt. *Lommel* selbst gibt zu, daß in den meisten zur Sektion gekommenen Fällen und bei der Mehrzahl der klinischen Beobachtungen keine Anzeichen für Zirkulationsstörungen bestanden. Wahr-

scheinlicher ist die zuerst von *Koranyi* ausgesprochene Annahme, daß primäre Schädigungen des Hämoglobins in der Ätiologie der Erythrämie eine Rolle spielen. Bei der großen Anpassungsfähigkeit aller Funktionen unseres Organismus ist die Vermutung sehr wahrscheinlich, daß derselbe bei irgend welchen Schädigungen des Hämoglobins, insbesondere bei einer herabgesetzten Fähigkeit desselben, den Sauerstoffverbrauch des Organismus zu regulieren, mit einer vermehrten Neubildung desselben antworten wird. In der Tat hat *Lommel* in seinen Fällen von Erythrämie die O-Kapazität des Hämoglobins immer an der untersten Grenze des Normalen gefunden. Ähnliche Befunde berichten *Mohr* und *Senator*. Indessen besteht das gleiche Verhalten der O-Kapazität auch bei sekundären Polycythämien (Erythrocytosen), ohne daß es doch dabei trotz jahrelangen Bestehens zu der sehr charakteristischen Symptomatologie der wahren Erythrämien kommt, so daß wir also in dieser Anomalie wohl kaum die letzte Ursache der Erythrämie sehen dürfen. Wie wir die von *Senator* festgestellte Steigerung des Lungengaswechsels bei der Erythrämie zu erklären haben, steht gleichfalls noch nicht fest. Vielleicht bewirkt die gleiche unbekannte Schädlichkeit die gesteigerte erythroblastische Tätigkeit des Knochenmarkes wie die Vermehrung des Lungengaswechsels.

Daß der Milz bei der Entstehung der Krankheit keine primäre Rolle zukommt, wird namentlich durch eine sehr merkwürdige Beobachtung *Schupfers* bewiesen, der in einem Falle von *Banti*scher Krankheit mit 2,880.000 bis 4,920.000 Erythrocyten nach der Milzexstirpation die Entstehung einer Polycythämie mit Erythrocytenzahlen bis zu 6,270.000 feststellte. Daß gewisse im Blut kreisende Substanzen eine Vermehrung der roten Blutzellen bewirken können, zeigen ja die bei CO- und Phosphor- sowie Nitrobenzol- und Antifebrinvergiftungen beobachteten Tatsachen. *Carnot* will durch Injektion des Blutserums von Tieren, die sich im Zustand starker, durch wiederholte Aderlässe hervorgerufener Blutregeneration befanden, bei andern Tieren Polycythämie erzeugt haben (bis zu 11,900.000).

Die Therapie der Erythrämie bietet vor der Hand wenig trostreiche Aussichten. Am rationellsten sind zweifellos periodisch zu wiederholende Aderlässe, welche in manchen Fällen wenigstens vorübergehend Linderung gebracht haben. Auch die Behandlung mit mäßigen Dosen von Blutgiften ist empfohlen worden. Von Arsen, das wir sonst nur als Anregungsmittel der erythroblastischen Funktion des Knochenmarks kennen, will *Türk* Besserung gesehen haben. Verschiedene Beobachter konstatierten nach Sauerstoffeinatmungen ein Sinken der Erythrocytenzahl. Um die Viskosität des Blutes herabzusetzen, habe ich vorgeschlagen, Jod als symptomatisches Mittel zu verabfolgen. Die Röntgentherapie ist wiederholt ohne Erfolg versucht worden.

Die Prognose der Krankheit ist quoad sanationem vorläufig absolut infaust, doch können sich die Kranken manchmal jahrelang bei leidlichem Wohlbefinden halten. So ist mir ein Patient mit Erythrämie ohne Milztumor mit 10,000.000 Erythrocyten bekannt, der seit Jahren beruflich voll tätig ist.

III. Über perniziöse Anämie.

Wenn die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt des Blutes in der Raumeinheit Blut gegenüber der Norm herabgesetzt ist, so nennen wir einen derartigen Zustand des Organismus Blutarmut

oder Anämie. Stets sind damit auch noch andere Veränderungen teils physikalischer, teils chemischer Natur verknüpft, wie Herabsetzung des spezifischen Gewichtes, verringerter Eiweißgehalt, vermehrter Wassergehalt des Blutes etc., die eine weniger wichtige Rolle bei der Diagnose spielen. Daß in solchen Fällen auch die Gesamtmenge des Blutes vermindert ist, wissen wir sicher nur durch Beobachtungen bei den Sektionen schwerer Fälle, in denen man sich direkt durch den Augenschein davon überzeugen kann, daß weniger Blut in den Organen vorhanden ist, als bei nicht blutarmen Individuen. Die Untersuchung des Lebenden gestattete bis vor kurzem nicht irgend einen exakt begründeten Rückschluß darauf, ob eine Verminderung der Gesamtblutmenge vorläge. Erst die Methoden von *Zuntz* und *Morawitz,* von denen namentlich die erstere weitgehendste klinische Anwendung verdient, haben gezeigt, daß in der Tat bei Anämien die Gesamtblutmenge herabgesetzt ist. Der Name „Anämie", der ja eigentlich Blutlosigkeit bedeutet, ist bekanntlich etymologisch nicht richtig gewählt und eine bessere Latinisierung der deutschen Bezeichnung „Blutarmut" wäre „Oligämie". Indessen hat sich der Name Anämie derartig eingebürgert, daß es ein vergebliches Bemühen wäre, ihn durch die Bezeichnung Oligämie zu verdrängen und zu ersetzen.

Ob es nun Zustände gibt, in welchen lediglich eine Herabsetzung der Gesamtblutmenge des Organismus besteht, ohne daß morphologische und physikalisch-chemische quantitative und qualitative Alterationen im Blut nachweisbar sind, steht noch nicht ganz fest. Dagegen kann es als ziemlich gut begründet angesehen werden, daß bei den meisten Anämien neben letztgenannten Veränderungen auch die Gesamtblutmenge eine Reduktion erlitten hat; andrerseits scheint es aber auch vorzukommen, daß die Gesamtblutmenge erhöht ist, obwohl Hämoglobin und Blutkörperchenzahlen in der Raumeinheit herabgesetzt sind. Über diese sehr wichtigen Beziehungen der Gesamtblutmenge zu den anämischen Zuständen müssen uns erst weitere exakte klinische Untersuchungen nähere Aufklärungen geben.

Vor der Hand genügt es, insbesondere für den Praktiker, die Diagnose „Anämie" zu stellen, wenn der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit herabgesetzt sind. Wir finden dann auch stets, ohne daß derartige Untersuchungen vorläufig von besonderer diagnostischer Bedeutung wären, gleichzeitig eine Herabsetzung des spezifischen Gewichtes, eine Abnahme des Eiweißgehaltes, eine Herabsetzung des Blutkörperchenvolumens und des Trockenrückstandes sowohl im Gesamtblut, wie im Blutserum. Das Verhalten der Leukocyten und der Blutplättchen bei Anämien ist dagegen gänzlich inkonstant; bald findet man Vermehrung, bald Verminderung, bald keine nennenswerten Veränderungen. Ich brauche wohl hier nicht ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß man die Diagnose Anämie niemals allein auf Grund der Hautfarbe stellen darf, wenn dieselbe auch stets einen wichtigen Hinweis nach dieser Richtung hin gibt. Man kann frische rote Wangen haben und doch hochgradig anämisch sein, und manche Leute mit auffällig blasser Hautfarbe haben hinwiederum oft ganz normales Blut. Die Farbe der äußeren Haut ist ja abhängig einmal von der Menge der Blutgefäße, zweitens von der Dicke der Epidermis und drittens von der Blutverteilung im Körper, die vielen Schwankungen unterliegen kann, nicht nur, wie schon lange be-

kannt, nur vorübergehend (Erblassen bei Ohnmachten, starker Übelkeit und starken Schmerzen, Schreck etc., Erröten aus psychischen Ursachen und vielen anderen Gründen), sondern auch für längere Zeit, wie neuere Untersuchungen wiederholt gezeigt haben, endlich vom Gefäßtonus. Wichtiger ist schon die Farbe der Schleimhäute, insbesondere die der Bindehäute des Auges, der Lippen und der Mundschleimhaut, wie die Farbe des Augenhintergrundes. Man mache es sich zum Grundsatz, die Diagnose „Anämie" niemals ohne eine vorschriftsmäßige Blutuntersuchung zu stellen, wenn man nicht unangenehme Enttäuschungen und Irrtümer erleben will.

Ätiologisch teilt man das große Heer der Anämien ein in primäre oder essentielle Anämien und in sekundäre Anämien. Diese Einteilung ist keineswegs eine logische. Denn auch die primären Anämien haben irgend eine Ursache, nur sind dieselben vorläufig noch nicht bekannt. Zu dieser Gruppe gehört die Chlorose und die progressive perniziöse Anämie. Alle übrigen Formen rechnet man zu der Gruppe der sekundären Anämien. Hierzu gehören in allererster Linie die Anämien nach Blutverlusten, mögen dieselben akuter oder chronischer Art sein, Blutungen infolge von äußeren und inneren Verletzungen durch Arrosion von Blutgefäßen auf Grund der mannigfachsten pathologischen Prozesse, wie Ulcerationen der verschiedenen Schleimhäute, zu Blutungen führende Nierenaffektionen, die große Gruppe der Erkrankungen der weiblichen Genitalien, endlich Blutungen infolge angeborener (Hämophilie) oder erworbener hämorrhagischer Diathesen. Die meisten Infektionskrankheiten pflegen zu mehr oder weniger schweren Anämien zu führen, wie es namentlich vom Typhus und den septischen Prozessen bekannt ist. Endlich verursachen maligne Geschwülste, insbesondere Carcinome, schwere Anämien, ferner chronische Affektionen des Magendarmkanals, mit andauernden Säfteverlusten einhergehende Krankheiten der Genitalorgane, andere konstitutionelle Krankheiten, wie Diabetes, der Basedow, die *Addison*sche Krankheit und schließlich schlechte soziale und hygienische Verhältnisse, endlich auch chronische Intoxikationen, insbesondere solche gewerblicher Natur (Bleivergiftung).

Forschungen der letzten Jahre haben über die Pathogenese mancher dieser Anämien nähere Aufklärung gebracht. So wissen wir jetzt, daß viele Bakterien hämolytische Substanzen produzieren, daß manche Eingeweidewürmer, wie zum Beispiel die Anchylostomen und auch die Carcinome direkt hämolytisch wirkende Körper bilden und secernieren. Auch für die interessante und seltene paroxysmale Hämoglobinämie und Hämoglobinurie ist es durch die bekannten Versuche von *Landsteiner* und *Donath* festgestellt worden, daß das Blutserum dieser Kranken bei der Abkühlung zur Entstehung eines im Reagenzglas hämolytisch wirkenden Körpers Veranlassung gibt.

Wie reagiert nun der Organismus, wenn er, sei es durch direkten mechanischen Blutverlust oder durch andere Ursachen hervorgerufene Zerstörung und Reduktion seines Blutes geschädigt wird? Die Antwort lautet: durch eine in den meisten Fällen äußerst intensive Regeneration des Blutes. Es gibt wohl kein Organ im Körper, das nächst der Epidermis über eine so kolossale Regenerationsfähigkeit verfügt, wie das Blut. Der Sitz dieser Regeneration sind die Blutbildungsorgane, und zwar in erster Linie das Knochenmark. Während noch das Kind bis etwa zum dritten, vierten Lebensjahre und darüber durchweg rotes, zahlreiche kernhaltige

rote Blutkörperchen enthaltendes Knochenmark besitzt, ändern sich diese Verhältnisse mit dem zunehmenden Alter. Die kurzen Knochen behalten das ganze Leben lang ihr rotes, funktionierendes Vollmark, in den langen Röhrenknochen dagegen schwindet dasselbe allmählich, und zwar an den distalen Epiphysen zuerst und wird durch Fettgewebe ersetzt, das immer weiter zur proximalen Epiphyse fortschreitet und nur hier einen kleinen Rest roten Vollmarkes stehen läßt. Eine gewisse Zunahme des Fettmarkes findet auch in den kurzen Knochen statt, doch niemals wird hier das rote Mark völlig verdrängt. Nach einem Blutverlust macht sich nun die Regeneration des Knochenmarkes dadurch bemerkbar, daß das Fettmark langsam schwindet, während sich das rote Mark neu bildet. In den kurzen Knochen werden die Fettmengen immer geringere, in den langen Knochen sieht man sehr deutlich schon makroskopisch, wie sich von den proximalen Epiphysen her das rote Mark, langsam das Fettmark verdrängend, allmählich wieder bis schließlich zur distalen Epiphyse vorschiebt. Es kommen also Verhältnisse zustande, wie sie dem Zustand des ersten Kindesalters entsprechen, es ist eine Art Rückschlag in die kindliche Periode der Blutbildung. An dieser Neubildung des roten Markes sind zwar auch zu einem großen Teile die weißen Blutkörperchen, vorwiegend aber die kernhaltigen roten Zellen beteiligt. Bei besonders hohen Graden von Anämie findet aber auch von seiten der Milz und der Lymphdrüsen, ja bisweilen sogar von der Leber her eine Regeneration des Blutes statt. Während sich diese Organe in der Norm gar nicht an der Bildung der roten Blutkörperchen beteiligen, können sie doch bei den genannten Zuständen unter Umständen wieder Bildungsstätten kernhaltiger roter Zellen und daneben auch stets von Leukocyten werden. Diesen merkwürdigen Vorgang bezeichnet man als myeloide Metaplasie und es hat sich herausgestellt, daß dieser Prozeß in Milz und Lymphdrüsen lediglich von der Pulpa beziehungsweise dem interfollikulären Gewebe seinen Ausgang nimmt. Da auch beim Embryo Leber, Milz und Lymphdrüsen in einem gewissen Stadium alle Blutelemente produzieren, so muß die myeloide Metaplasie als ein Rückschlag der Blutbildung in embryonale Verhältnisse aufgefaßt werden. Es ist übrigens wenig wahrscheinlich, daß dieser heterotopen extramedullären Blutbildung eine nennenswerte Bedeutung in dem Organismus zukommt, da die genannten Organe kaum imstande sein dürften, den Kreislauf genügende Mengen der fehlenden Blutelemente zuzuführen; der Prozeß ist daher nicht von teleologischen Gesichtspunken aus zu erklären, sondern nur vom histogenetischen und embryologischen aus. Die genannten Organe behalten eben zeitlebens Zellen, welche bei gewissen auf sie einwirkenden Reizen anfangen noch einmal einen Entwicklungsgang durchzulaufen, wie sie ihn schon einmal im embryonalen Leben absolviert haben.

Im Blute finden wir bei den sekundären Anämien, welche Ursache ihnen auch zugrunde liegen mag, stets eine Herabsetzung des Hämoglobingehaltes, welche ungefähr der Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen entspricht oder etwas erheblicher ist. Diese Tatsache ist für die Diagnose wichtig, denn wir werden später sehen, daß bei den essentiellen Anämien die Verhältnisse in dieser Beziehung wesentlich verschieden sind. Außerdem bestehen sehr charakteristische Veränderungen der roten Blutkörperchen, nämlich Anisocytose, Poikilocytose, Polychromatophilie einzelner Elemente, hier und da findet man auch besonders hämoglobinarme Zellen

und die sogenannten Pessarformen. Alles Nähere über diese bei Anämien auftretenden morphologischen Abweichungen der roten Blutkörperchen haben wir bereits in einer früheren Vorlesung besprochen. Ferner treten in mehr oder weniger großer Menge kernhaltige rote Blutkörperchen vom Typus der Normoblasten auf, das heißt Zellen etwa von der Größe der gewöhnlichen roten Blutkörperchen mit einem pyknotischen, das heißt ziemlich strukturlosen und intensiv gefärbten Kern. Seltener findet man Normoblasten mit stark strukturiertem jugendlichen Kern. Ferner sei auf das Vorkommen basophil punktierter Erythrocyten hingewiesen. Im allgemeinen bedeuten alle diese pathologischen Zellformen, daß eine starke Neubildung im Knochenmark stattgefunden hat, nur die polychromatophilen Zellen und die basophil punktierten Elemente werden von einigen Autoren als im strömenden Blute entstehende Degenerationsprodukte aufgefaßt. (Taf. III zeigt das Blutbild einer sekundären Anämie.)

Das Verhalten der weißen Blutkörperchen ist, wie bereits vorher erwähnt, kein konstantes. Als wichtig seien nur folgende Tatsachen hervorgehoben:

Nach akuten Blutverlusten beobachtet man meist die sogenannte posthämorrhagische Leukocytose, bei sehr lebhafter Regeneration von seiten des Knochenmarkes treten bisweilen zahlreiche eosinophile Zellen auf, bei sehr schweren Anämien mit mangelhafter Regeneration besteht eine Hypoleukocytose, die gewöhnlich mit einer relativen Lymphocytose vergesellschaftet ist. Dem Verhalten der Leukocyten kommt also bei den Anämien zweifellos eine gewisse prognostische Bedeutung zu. Bei Anämien, die durch Eingeweidewürmer, wie Anchylostomen, hervorgerufen sind, besteht meist erhebliche Eosinophilie. Dagegen kann man aus dem Vorhandensein mehr oder weniger zahlreicher Normoblasten nicht ohne weiteres auf eine günstige Prognose schließen, da dieselben, wenigstens nach meinen Erfahrungen, auch häufig aus anderen Gründen besonders stark ausgeschwemmt werden können. Sicher ist, daß man auch bei günstig verlaufenden Anämien schwerster Art oft nur sehr spärlich oder gar keine Normoblasten findet. Über das Verhalten der Blutplättchen bei der Blutregeneration finden sich die widersprechendsten Angaben in der Literatur, so daß man also auf Grund ihrer Mengen vorläufig noch keine bestimmten prognostischen und diagnostischen Schlüsse ziehen kann.

Über weitere Einzelheiten aus der Lehre von den sekundären Anämien wollen wir hier nicht näher eingehen, da sich in dieser Beziehung wenig Neues in den letzten Jahren ergeben hat.

Zu den essentiellen Anämien rechnet man die Chlorose und die *Biermer*sche progressive perniciöse Anämie.

Der Blutbefund bei der Chlorose unterscheidet sich von dem der sekundären Anämien dadurch, daß der Hämoglobingehalt erheblich stärker herabgesetzt ist, als der Verminderung der roten Blutkörperchenzahl entspricht. Hieraus folgt, was auch ein einfacher Blick durch das Mikroskop lehrt, daß der Farbstoffgehalt des einzelnen Erythrocyten unter die Norm verringert ist. Es gibt übrigens sehr viel Chlorosen, bei welchen man annähernd normale oder nur wenig unterhalb der Norm stehende Reduktionen der Erythrocytenzahl findet; verhältnismäßig selten sind umgekehrt solche Chlorosen, bei denen die Blutkörperchenzahl sehr stark herabgesetzt ist.

Grundverschieden von dem Verhalten bei den sekundären Anämien und den Chlorosen sind nun die Beziehungen zwischen der Blutkörperchenzahl und dem Hämoglobingehalt bei den perniciösen Anämien. Bei diesen ist die Blutkörperchenzahl weit stärker verringert, als es der Verminderung des Hämoglobingehaltes entspricht, das heißt einzelne rote Blutkörperchen oder wenigstens die übergroße Mehrzahl derselben sind abnorm hämoglobinreich. Von diesem bemerkenswerten und diagnostisch äußerst wichtigen Befunde, man nennt ihn Erhöhung des Färbeindex, kann man sich leicht an jedem gefärbten und ungefärbten Blutpräparat überzeugen. Ferner haben wir bei der perniziösen Anämie sehr charakteristische Anomalien bezüglich der Anisocytose. Dieselbe ist nämlich viel stärker ausgesprochen als bei den anderen Anämien und besonders charakteristisch für dieselbe sind die abnorm großen Erythrocytenformen. Es hat keinen Zweck, bezüglich dieser Größe bestimmte Zahlenangaben als Standardwerte aufzustellen, da man unmöglich immer mit mikroskopischen Meßinstrumenten arbeiten kann. Jeder nur einigermaßen geübte und erfahrene Untersucher wird es sehr bald lernen, diese abnorm großen Erythrocyten, die Makro- oder Megalocyten genannt werden, ohne weiteres im mikroskopischen Bilde zu erkennen, im Zweifelfalle muß man das betreffende Bild mit dem von normalen Individuen, eventuell seinem eigenen vergleichen. Zwar findet man gelegentlich auch bei anderen Anämien Megalocyten, doch unterscheiden sich dieselben von denen bei perniciöser Anämie sehr sinnfällig durch ihre Hämoglobinarmut, so daß eine Verwechslung gänzlich ausgeschlossen ist. Außerdem treten bei der perniciösen Anämie auch abnorme kernhaltige Erythrocyten, die sich von den Normoblasten erstens durch ihre bedeutendere Größe und zweitens durch einen zartstrukturierten großen Kern unterscheiden, auf. Indessen findet man auch Megaloblasten mit pyknotischem Kern. Gar nicht selten sieht man auch in den Megaloblasten Mitosen. Während man früher die Diagnose „perniciöse Anämie“ von dem Fehlen oder Vorhandensein der Megaloblasten abhängig machte, steht man jetzt wohl allgemein auf dem Standpunkte, daß ihre Anwesenheit kein unbedingtes Postulat ist. Zwar sind sie stets im Knochenmark vorhanden, wenn wir im Blute Megalocyten finden, aber es ist nicht unbedingt notwendig, daß sie ausgeschwemmt zu werden brauchen, wenn sie es auch in den meisten Fällen werden. Man muß aber sehr oft sehr zahlreiche Gesichtsfelder durchsuchen, ehe man einen einzigen Megaloblasten findet. Für die Diagnose „perniciöse Anämie“ genügt also die Feststellung eines erhöhten Färbeindex und der Nachweis von hämoglobinreichen Megalocyten. Die übrigen Veränderungen der roten Blutkörperchen bei dieser Krankheit entsprechen durchaus denen bei sekundären Anämien: man findet Poikilocytose, Polychromatophilie, meist sehr zahlreiche basophil punktierte Erythrocyten, bisweilen die an anderer Stelle bereits beschriebenen Ringkörperchen und endlich Normoblasten. Die Menge der Blutplättchen ist meist außerordentlich reduziert. Eine zwar nicht regelmäßige, aber überaus häufige Anomalie ist eine ausgesprochene Hypoleukocytose verbunden mit relativer Lymphocytose (Tafel V).

Charakteristisch für den Obduktionsbefund der perniciösen Anämie ist in erster Linie der Nachweis, daß irgend eine Ursache für die schwere Blutschädigung an der Leiche nicht auffindbar ist. Alle Organe sind überaus blaß, die Gesamtblutmenge ist offensichtlich stark vermindert, es finden

sich parenchymatöse Trübungen und Verfettungen der drüsigen Organe und meist eine vorgeschrittene Fettmetamorphose der Herzmuskulatur. Derartige Befunde hat man aber bei allen anderen schweren Anämien gleichfalls. Sehr auffällig ist der enorme Reichtum der Leber und oft auch anderer Organe an Hämosiderin, ein Beweis dafür, daß ein starker Blutzerfall stattgefunden hat, dessen Produkte in Form dieses Farbstoffes abgelagert worden sind.

Bekanntlich geben die von Hämosiderin durchsetzten Organe eine deutliche Eisenreaktion, die in der Leber so stark werden kann, daß man das ganze Organ durch Einwirkenlassen von Ferricyankalium und Salzsäure intensiv blau färben kann. Die charakteristischste Veränderung, makroskopisch wie mikroskopisch, zeigt das Knochenmark, welches mehr oder weniger vollständig in eine himbeergeléeartige Masse umgewandelt ist. Die mikroskopische Untersuchung ergibt einen ungeheuren Reichtum desselben an Megaloblasten, aber auch an farblosen Blutkörperchen ist es sehr reich, die aber zum größten Teil aus lymphocytenähnlichen Elementen bestehen, während die Menge der granulierten Zellen meist stark herabgesetzt ist. Die Milz ist gewöhnlich etwas geschwollen und eine Untersuchung derselben auf Schnitten ergibt, daß die Milzpulpa hyperplastisch ist und zahlreiche blutkörperchenhaltige Zellen enthält. Auch die Milz ist sehr hämosiderinreich. Die Lymphdrüsen zeigen gewöhnlich keine Veränderungen. Die bereits oben besprochene myeloide Metaplasie der Milz und der Leber sowie in selteneren Fällen auch der Lymphdrüsen ist gerade bei der perniziösen Anämie ein außerordentlich häufiger Befund. Es findet in diesen Organen eine mehr oder weniger ausgedehnte Neubildung von kernhaltigen roten Blutkörperchen, Megaloblasten wie Normoblasten, statt, die aber niemals allein vorhanden zu sein scheinen, sondern stets auch von gleichfalls heterotop gebildeten Myelocyten begleitet werden. Wohl regelmäßig findet man auch eine Verknöcherung der Kehlkopfknorpel mit reichlicher Neubildung von rotem Knochenmark in denselben.

Wir haben es also bei der perniziösen Anämie mit einer Form der Neubildung des Blutes zu tun, die von dem normalen Regenerationstypus, wie wir ihn bei den sekundären Anämien kennen gelernt haben, abweicht, indem eine Form kernhaltiger roter Blutkörperchen in großen Mengen produziert wird, die dem normalen Organismus fremd ist, die Megaloblasten, die ihrerseits wieder durch Kernschwund zu Megalocyten werden und so dem Blutbild und dem Knochenmark ein ganz charakteristisches Gepräge geben. Wer die ungeheure Menge kernhaltiger roter Zellen im Knochenmark der perniziösen Anämien mit denen des normalen Organismus oder der sekundären Anämien vergleicht, muß sofort zu dem überraschenden Ergebnis kommen, daß hier weit mehr Zellen produziert werden. Wenn es trotzdem dem Organismus nicht gelingt, die vorhandene Anämie zu beseitigen, die vielmehr in den meisten Fällen progressiv fortschreitet, so kann das nur daran liegen, daß die neugebildeten pathologischen Erythrocytenformen nur ungenügend ihre Funktion erfüllen und überaus schnell zugrunde gehen, sei es, daß sie besonders widerstandsunfähig sind, oder aber daß ein besonders schwer schädigendes blutzerstörendes Agens vorhanden ist.

Ehrlich hat zuerst darauf hingewiesen, daß die bei der perniziösen Anämie bestehende Blutbildung dem Typus der embryonalen Hämatopoëse entspricht. Der Embryo hat in der Tat in einer bestimmten Periode seiner

Entwicklung lediglich einen megaloblastischen Typus der Blutbildung, der erst ganz allmählich von dem normoblastischen abgelöst wird. Die perniziöse Anämie beruht also morphologisch auf einem Rückschlag in die embryonale Form der Blutbildung. Hierfür sprechen noch besonders die neuerdings erst festgestellten Tatsachen der heterotopen Blutbildung in der Milz und der Leber, weil diese Organe, vornehmlich bekanntlich letztere, im embryonalen Leben eine überaus bedeutsame Rolle in der Blutbildung spielen; ist doch zu einer Zeit, in welcher es überhaupt noch kein Knochenmark gibt, die Leber das wichtigste embryonale Blutbildungsorgan.

Unter den mannigfachen Ursachen der perniziösen Anämie findet man in der Mehrzahl unserer Lehrbücher auch langwierige Blutungen angeführt. Es ist indessen für die Auffassung des ganzen Wesens dieses merkwürdigen Krankheitsbildes außerordentlich wichtig zu wissen, daß diese Angaben, die sich offenbar von Lehrbuch zu Lehrbuch weitergeschleppt haben, auf keinen tatsächlichen Beobachtungen zu basieren scheinen. Mir ist wenigstens aus der ganzen Literatur und meiner eigenen Erfahrung kein einziger Fall bekannt, wo sich eine echte perniziöse Anämie infolge von Blutungen irgend welcher Art entwickelt hätte. Auch ist es bisher niemals gelungen, durch fortgesetzte Blutentziehung im Tierexperiment das Krankheitsbild oder auch nur die Blutveränderungen der perniziösen Anämie hervorzurufen.

Bei der perniziösen Anämie liegt also nicht etwa eine infolge besonders schwerer Blutalteration zustande gekommene Reaktionsform der Blutbildungsorgane vor, sondern man muß vielmehr annehmen — und die Mehrzahl der Autoren haben das bisher getan —, daß Gifte ganz besonderer Art den Regenerationstypus des Blutes in der geschilderten Weise beeinflussen und gleichzeitig die Blutkörperchenzerstörung herbeiführen.

Da man diese Gifte, die man hypothetisch annimmt, nicht nachweisen kann, und auch über ihre Natur und Herkunft nichts weiß, so rechnet man eben die perniziöse Anämie zu den sogenannten essentiellen oder primären Anämien. Es muß indessen jetzt darauf hingewiesen werden, daß das ganze Krankheitsbild der perniziösen Anämie auch durch bekannte Gifte hervorgerufen werden kann. Es gibt also auch eine sekundäre Abart der perniziösen Anämie.

Schon seit langem ist es bekannt, daß der in vielen Gegenden heimische Bothriocephalus latus nicht immer, aber doch bisweilen, bei seinen Wirten ein Krankheitsbild hervorruft, welches sich von dem der perniziösen Anämie nicht unterscheiden läßt, abgesehen davon, daß der Nachweis der Bandwurmeier und der Proglottiden im Stuhlgang gelingt. Mit der Abtreibung dieses Bandwurms heilt auch die schwere Anämie aus. Damit ist also der Beweis dafür geliefert, daß der breite Bandwurm ein Gift produzieren muß, welches die bekannten Veränderungen des Blutes und der Blutbildungsorgane hervorruft, wie wir sie von der perniziösen Anämie her kennen. *Faust* und *Talqvist* haben versucht, Näheres über die Natur dieses Giftes zu eruieren. Es ist ihnen gelungen nachzuweisen, daß die Glieder des Bothriocephalus eine hämolysierende, eine hämagglutinierende und eine enzymartige Substanz enthalten. Das Hämolysin ist ein Lipoidstoff, bildet keine Antikörper, wird durch Kochen nicht zerstört und ist resistent gegen die Einwirkungen proteolytischer Fermente. Dieses Hämolysin kann man lediglich durch Maceration der Bandwurmglieder erhalten. Bei Tieren be-

wirkt es sowohl verfüttert wie subcutan injiziert eine schwache, aber deutliche Anämie. Bei dieser soll auch ein erhöhter Färbeindex und vielfach eine Leukopenie und relative Lymphocytose bestehen. Weiter ist es dann den genannten Forschern gelungen, den Nachweis zu führen, daß der wirksame Bestandteil dieses hämolysierenden Lipoidstoffes des Bothriocephalus die Ölsäure ist, und auch eine hämolytische Wirkung dieser Substanz wollen sie festgestellt haben.

Daß Carcinome unter Umständen eine perniziöse Anämie hervorrufen können, ist noch strittig, in den bisher mitgeteilten Fällen waren die gefundenen Tumoren so klein, daß die Annahme wahrscheinlicher ist, daß sich die Carcinome sekundär auf dem Boden der perniziösen Anämie entwickelt haben, falls nicht ein rein zufälliges Zusammentreffen vorliegt. Daß Carcinome Hämolysine enthalten, ist neuerdings wiederholt festgestellt worden, und daß sie schwere Anämien hervorrufen, weiß man schon lange, niemals jedoch sind es echte perniziöse Anämien, die man im Gefolge des Carcinoms auftreten sieht. Einen Fall von perniziöser Anämie, der mit einem großen sarkomatösen Tumor in der linken Seite der Bauchhöhle einherging, habe ich vor Jahren beschrieben. Ich bin aber nicht in der Lage zu sagen, ob hier ein zufälliges Zusammentreffen oder ein ätiologischer Zusammenhang vorlag.

Eine andere Form der sekundären perniziösen Anämie ist die puerperale, beziehungsweise schon in der Gravidität auftretende. Offenbar wird unter gewissen, vorläufig noch völlig dunklen Bedingungen in der Gravidität bisweilen ein Gift produziert, das den Symptomenkomplex der perniziösen Anämie hervorruft. Diese Form ist zweifellos seltener als die essentielle perniziöse Anämie. Endlich ist es wahrscheinlich, daß auch auf luetischem Boden eine perniziöse Anämie entstehen kann. Für alle übrigen perniziösen Anämien sind wir aber vor der Hand nicht in der Lage, eine sichere ätiologische Grundlage festzustellen, daß aber eine toxische Substanz im Blute kreist, die Blut- und Blutbildungsorgane in schwerer und spezifischer Weise schädigt, kann einem Zweifel nicht unterliegen.

Viel diskutiert worden ist die Frage, in welcher Weise der zweifellos stattfindende Blutzerfall vor sich geht. Eine Reihe von Autoren stellen sich vor, daß eine echte Hämolyse bestände, andere nehmen an, daß die stark geschädigten roten Blutzellen in ihren gewöhnlichen Zerfallstätten, der Milz und der Leber, in der üblichen Weise zugrunde gehen, die wohl zweifellos auf Phagocytose beruht. Ein Beweis dafür, daß wirklich eine Hämolyse stattfindet, ist bisher noch nicht geführt worden. Nur wenige Autoren berichten davon, daß sie im Blutserum derartiger Kranker Hämoglobin gefunden hätten, die meisten leugnen es entschieden. Ich selbst habe wohl in reichlich 100 Fällen von perniziöser Anämie das Blutserum stets frei von Blutfarbstoff gefunden. Natürlich muß man bei derartigen Untersuchungen mit dem Blute sehr vorsichtig umgehen, da bekanntlich auch im ganz normalen Blutserum unter Umständen mechanische und andere Einflüsse den Übertritt von Hämoglobin ins Blutserum bewirken können.

Ich selbst bin stets so verfahren, daß ich das Blut in Glaskapillaren auffing, die sofort mit Siegellack verschlossen und in den Eisschrank gebracht wurden. Gegen die hämolytische Natur der perniziösen Anämie spricht es auch, daß es bisher niemals gelungen ist, hämolytische Eigen-

schaften des Blutserums gegenüber den Blutkörperchen anderer gesunder und kranker Individuen festzustellen. Hämoglobinurie bei unkomplizierter perniziöser Anämie ist bisher niemals beschrieben worden und müßte doch hin und wieder vorkommen, wenn die Krankheit auf Hämolyse zurückzuführen wäre.

Ich halte es daher vorläufig mit vielen Autoren für wahrscheinlicher, daß in der Genese der perniciösen Anämie hämolytische Stoffe keine Rolle spielen, und glaube vielmehr, daß das hypothetische Gift in ähnlicher Weise wirkt wie etwa das Blei. Auch diese Substanz erzeugt bekanntlich, ohne auch nur eine Spur hämolytischer Eigenschaften zu haben, schwere Anämien, die darauf zurückzuführen sind, daß die Zellen geschädigt werden und in den Blutbildungsorganen leichter dem Zerfall anheimfallen. Eine solche Art der Giftwirkung bezeichnet man als plasmotrope und vielleicht ist auch die Entstehung der perniziösen Anämie auf ähnliche Weise zu erklären. Ich möchte ausdrücklich hervorheben, daß ich die hämolytische Natur derselbe nicht absolut bestreite, nur halte ich sie noch nicht für sicher erwiesen. Besonders spricht das Fehlen von gelöstem Blutfarbstoff im Serum noch nicht ohne weiteres dagegen; kann man doch auch bei Tieren, die man chronisch mit zweifellos hämolytischen Substanzen vergiftet, keinen Farbstoff im Blutserum finden. Man muß annehmen, daß die Hämolyse entweder außerordentlich langsam vor sich geht oder daß sie nur schubweise stattfindet.

Ebensowenig wie über die Natur dieses Giftes wissen wir irgend etwas sicheres über seinen Entstehungsort im Organismus. Daß es sich um ein enterogenes Gift handelt, das durch abnorme Zersetzungen im Magendarmkanal entsteht, ist wiederholt, insbesondere auch von *Grawitz* behauptet worden, der auch eine auf dieser Theorie sich stützende Therapie der Krankheit empfohlen hat. Indessen wird diese Annahme von vielen anderen Autoren bestritten, welche hervorheben, daß die Symptome einer enterogenen Intoxikation bei der perniziösen Anämie keineswegs vorhanden sind. Die Atrophie der Magenschleimhaut und die auf ihr beruhende Achylie ist nach diesen Autoren nicht die Ursache, sondern eine Folgeerscheinung der Anämie. Die vielfach beschriebene Atrophie der Darmschleimhaut ist aber nach diesen Autoren in Wirklichkeit gar nicht vorhanden und nur ein Leichenprodukt.

Fußend auf den Befunden von *Korschun* und *Morgenrot*, die in einigen normalen Organen, und zwar besonders in der Schleimhaut gewisser Abschnitte des Intestinaltraktus sowie im Pankreas, der Milz und den mesenterialen Lymphdrüsen Hämolysine nachgewiesen haben, vermutet *Tallquist*, daß bei der perniziösen Anämie infolge der meistens bestehenden Alteration des Digestionskanals qualitative oder quantitative Abweichungen des Fettumsatzes bestehen, im Sinne einer pathologischen Absonderung hämolytischer Lipoidstoffe, die im normalen Organismus nicht zur Sekretion gelangen. Eine eigentlich infektiöse Ätiologie der perniziösen Anämie wird zurzeit wohl von keinem Autor mehr verfochten. Vor Jahren las man noch hin und wieder davon, daß hier und da ein Forscher im Blute parasitäre Gebilde gefunden haben wollte, es hat sich aber immer bei Nachprüfungen ergeben, daß Irrtümer vorgelegen haben. Auch Übertragungsversuche der perniziösen Anämie sind wiederholt und ohne Erfolg vorgenommen worden. Immerhin sind einige neuere Versuche aus der Tier-

pathologie von Interesse: es gibt eine perniziöse Anämie oder infektiöse Typhoanämie der Pferde, die in akuter, subakuter und chronischer Form auftreten soll, ohne daß man bisher einen Infektionserreger gefunden hätte. Namentlich bei der chronischen Form ist die Anämie eine sehr schwere und man findet bei den Tieren statt 7,000.000, 4,000.000—2,000.000 rote Blutkörperchen. Auch besteht Hypoleukocytose, Milzschwellung und Umwandlung des Fettmarkes der langen Röhrenknochen in rotes Mark. Es ist gelungen, diese Krankheit auf andere Tiere durch intravenöse Injektionen defibrinierten Blutes erkrankter Individuen zu übertragen. Auch nach Filtration desselben durch Berkefeldfilter gelingt noch die Weiterimpfung der Krankheit. Genauere Berichte über den Znstand der Blutbildungsorgane und die feinere Histologie des Blutes fehlen noch, so daß man zurzeit noch nicht mit Sicherheit sagen kann, ob diese Pferdekrankheit mit der menschlichen perniziösen Anämie verglichen werden kann.

Einen von den bisher besprochenen Anschauungen abweichenden Standpunkt hat *E. Bloch* vertreten. Nach ihm beruht die perniziöse Anämie auf einer primären Schwäche der Blutbildungsorgane, insbesondere des Knochenmarkes, das infolgedessen krankhafte und widerstandsunfähige Elemente produziert. Infolgedessen kann irgend eine Schädlichkeit, welche das Blut schädigt, die genannte kongenitale Minderwertigkeit des Knochenmarkes vorausgesetzt, zu einer perniziösen Anämie führen. Daher kommen für die Pathogenese der perniciösen Anämie stets zwei Faktoren in Frage: die vorhandene Anlage einer verminderten funktionellen Kraft der hämatopoetischen Organe und die mannigfaltigen Formen der Gelegenheitsursache. Von einer specifisch toxischen Blut oder Blutbildungsorgane schädigenden Substanz will also dieser Autor nichts wissen.

Die Prognose der perniziösen Anämie ist zwar insofern eine durchaus infauste, als es bisher keinen sicher verbürgten Fall gibt, der in definitive Heilung übergegangen ist, wenn wir von einigen Beobachtungen von *Grawitz* absehen, der einige nach seiner, später zu besprechenden Methode behandelte Fälle als geheilt ansieht, weil innerhalb 6 Jahren keine Rezidive aufgetreten sind. Indessen können doch, wie wir schon seit *Biermer* wissen, vorübergehende Besserungen eintreten, ja bisweilen eine scheinbare Heilung. Indessen hat die perniziöse Anämie die Eigentümlichkeit zu rezidivieren, und wenn auch viele Kranke den ersten Anfall glücklich überwinden, so erliegen sie doch meistens dem ersten oder wenigstens dem zweiten oder dritten Rezidiv. Immerhin aber gibt es eine Reihe von sicheren Beobachtungen, in welchen jahrelang, unterbrochen von mehr oder weniger lange dauernden Remissionen, das klinische Bild der perniziösen Anämie bestand. So beschreibt *Strümpell* einen Fall von dreijähriger Dauer, *Paechtner* einen Fall von sechsjähriger Dauer, in welchem zuletzt nach fünfjährigem Wohlbefinden ein tödliches Rezidiv eintrat, und endlich *Malthe* einen Fall von zehnjähriger Dauer und *Syllaba* eine erst nach 8 Jahren tödlich verlaufene perniziöse Anämie. Ich selbst habe kürzlich einen Fall von 13jähriger Dauer mitgeteilt.

Unter Umständen kann also, wie doch aus solchen Beobachtungen hervorgeht, die perniziöse Anämie relativ gutartig auftreten. Unsere therapeutischen Resultate würden vielleicht noch bessere sein, wenn nicht gerade bei dieser Affektion so häufig die Diagnose verfehlt würde. Die perniziöse Anämie gehört offenbar noch zu denjenigen Krankheitsbildern, die dem

großen ärztlichen Publikum noch nicht recht in Fleisch und Blut übergegangen sind, wie es eigentlich bei einem Leiden der Fall sein sollte, das weit häufiger ist, als man es allgemein glaubt. Nach meinen Erfahrungen wird nur selten die richtige Diagnose gestellt; die meisten dieser Patienten werden für krebskrank gehalten und namentlich die Diagnose Magenkrebs wird auffällig häufig fälschlicherweise gestellt. Andere gelten als leber- oder nierenkrank, besonders die bekannte, leicht ikterische Hautfarbe vieler perniziöser Anämien veranlaßt wohl manchen Arzt dazu, ein Leberleiden anzunehmen. Infolge der verfehlten Diagnose muß natürlich auch die Behandlung eine unzweckmäßige sein, und wenn erst in den extremsten Stadien der Anämie die richtige Diagnose gestellt und die zweckentsprechende Therapie eingeleitet wird, ist es häufig schon zu spät.

Von ebenso hohem theoretischen wie praktischen Interesse ist es nun, daß auch spontan eine Heilung beziehungsweise wenigstens ein erheblicher Rückgang des schweren Krankheitsbildes eintreten kann. Es gibt eine ganze Anzahl sicherer Beobachtungen, in welchen ohne Anwendung eines Hilfsmittels eine Besserung eintritt. Schon einer der ersten von *Biermer* beschriebenen Fälle erholte sich wieder nach Eisendarreichung, die wir ja heutzutage nicht mehr als wirksam bei der perniziösen Anämie anerkennen. Sehr häufig beobachtet man, daß scheinbar moribunde Patienten sich wieder erholen, ehe überhaupt Arzneimittel in Anwendung gekommen sind, beziehungsweise erst in so geringen Mengen gegeben wurden, daß von einer Wirkung noch nicht die Rede sein konnte. Offenbar muß also der Körper selbst über Schutzkräfte, vielleicht Antikörper gegen das hypothetische Gift der perniziösen Anämie verfügen, welche diesen wesentlichen Umschwung des Krankheitsverlaufes herbeiführen.

Keine Rolle in der Behandlung der perniziösen Anämie spielt das Eisen. Es muß als durchaus wirkungslos bezeichnet werden. Wahrscheinlich verfügt der Körper überhaupt in diesen Krankheitszuständen über einen durchaus genügenden Eisenvorrat, der in Form von Hämosiderin in der Leber und anderen Organen in großen Mengen abgelagert ist. Es gelingt, die schwersten perniziösen Anämien durch therapeutische Beeinflussung anderer Art bis zu einem völlig normalen Blutbefund heraufzubringen, ohne daß man jemals auch nur die minimalste Quantität Eisen medikamentös zugeführt hätte.

Das für die perniziöse Anämie geradezu spezifische Heilmittel ist das Arsen, das allein imstande ist, nicht nur den Blutbefund, sondern überhaupt den ganzen schweren Symptomenkomplex dieser Krankheit zu bessern, ja wenigstens zeitweise zu heilen. Vielfach wird noch die innerliche Darreichung des Arsens, meist in der Form der *Fowler*schen Lösung, empfohlen und viele Autoren wollen mit dieser Therapie gute Erfolge erzielt haben. Auf Grund meiner eigenen Erfahrungen kann ich nur dringend raten, in allen Fällen ohne weiteres von vornherein das Arsen subcutan zu geben, und zwar in erster Linie in Form einer neutralisierten und sterilisierten $1^0/_0$igen Lösung von Natrium arsenicosum. Wird die Neutralisation nicht exakt ausgeführt, so entstehen an den Injektionsstellen unangenehme Beulen und Abscesse. Mit dieser Lösung macht man täglich eine Injektion, beginnend mit 1 *mg* = $^1/_{10}$ *cm*^{3} und steigt jeden dritten Tag um einen Teilstrich. In leichteren Fällen wird es meist genügen, allmählich bis zu einer ganzen Spritze täglich zu steigen, die man dann

noch längere Zeit, etwa 8—14 Tage, lang gibt, in hartnäckigeren Krankheitszuständen ist man aber auch gezwungen, bis zu zwei Spritzen täglich zu geben. Ich pflege gewöhnlich so lange eine ganze Spritze zu geben, bis eine Blutkörperchenzahl von 4,000.000 erreicht ist, und dann allmählich in derselben Weise abwärts zu gehen, wie ich anfänglich aufwärts gehe, denn ich gebe jeden dritten Tag einen Teilstrich weniger. Ist die Blutkörperchenzahl nach zirka 14 Tagen langer Darreichung einer ganzen Spritze immer noch nicht bis zu 4,000.000 gestiegen, so steige ich allmählich bis zu zwei Spritzen. Treten Vergiftungssymptome auf, so müßte man natürlich sofort herabgehen, beziehungsweise aussetzen. Offenbar aber vertragen diese Kranken Arsen sehr gut, denn ich kann mich nicht erinnern, jemals auch nur eine Spur von Vergiftungserscheinung beobachtet zu haben, während ich wiederholt gelegentlich der Arsenbehandlung anderer Anämien leichte Vergiftungssymptome auftreten sah. Neuere Arsenpräparate, die zur subcutanen Injektion geeignet sind, sind die Kakodylsäure und das Atoxyl. Von dem Natrium cacodylicum gibt man von einer Lösung von 0·4 zu 10 täglich $^1/_2$ bis 1 Spritze oder man bedient sich der *Clim*schen Präparate, zugeschmolzener Glasampullen, die je 0·05 kakodylsaures Natrium enthalten. Dieses Präparat hat die unangenehme Eigenschaft, der Exspirationsluft einen überaus unangenehmen knoblauchartigen Geruch zu verleihen, besondere Vorteile scheint es nicht zu bieten. Vom Atoxyl verschreibt man eine Lösung von 2:10 und steigt, mit zwei Teilstrichen beginnend, langsam bis zu einer ganzen Spritze, die man etwa dreimal wöchentlich gibt, und eventuell noch weiter. Bei der Atoxylbehandlung muß man bekanntlich sehr sorgfältig wegen der großen Gefahr der Optikusatrophie auf die Augen achten. Das Atoxyl ist auch ein Präparat, das zur intravenösen Behandlung geeignet ist, welche dann indiziert erscheint, wenn die subcutane Darreichung nicht zum Ziele führt oder von der Haut schlecht vertragen wird. *F. Mendel* empfiehlt eine 15%ige Lösung, von welcher mit $^1/_3$ *g* begonnen und allmählich bis zu 2 *g* gestiegen wird. Die Injektion wird alle 2 Tage wiederholt, meist 4 Wochen lang, dann zweimal wöchentlich und schließlich bis zum Ende der Kur nur alle 8 Tage. Eigene Erfahrungen stehen mir über diese Therapie nicht zu Gebote.

Welche großen Erfolge man mit der Arsentherapie bisweilen erreichen kann, lehrt ein von mir beschriebener, bereits oben erwähnter Fall von 13jähriger Dauer, der im ganzen 9 Rezidive gehabt hat. Von 8 derselben wurde er durch eine Spritzkur mit Natrium arsenicosum geheilt, dem 9. ist er erlegen. Es handelte sich um eine in schlechten sozialen Verhältnissen lebende Frau, die offenbar eine ganz besonders große Widerstandsfähigkeit gegen die unbekannte Noxe der perniziösen Anämie gehabt haben muß. Jedenfalls lehren aber derartige Fälle von langer Dauer, daß die Prognose der perniziösen Anämie nicht so schlecht ist, wie man gemeinhin glaubt, und daß sie eine noch bessere werden würde, wenn die Fälle frühzeitiger in sachgemäße Behandlung kämen, als es gewöhnlich geschieht. Vor allen Dingen muß aber ein Patient, der einmal einen Anfall von perniziöser Anämie überstanden hat, dauernd in ärztlicher Beobachtung bleiben, damit man sofort eingreifen kann, wenn ein Rezidiv im Anzuge ist. Man darf sich übrigens in solchen Fällen nicht begnügen, bei den regelmäßigen Blutuntersuchungen nur den Hämoglobingehalt zu bestimmen, sondern muß auch stets die Blutkörperchen zählen, da diese schon erheblich reduziert

sein können, wenn der Hämoglobingehalt noch relativ hoch ist. Wenn es so in Zukunft möglich werden wird, immer rechtzeitig bei eintretender Verschlechterung der Blutmischung mit einer Arsenkur einzugreifen, werden sich, wie man hoffen kann, die therapeutischen Resultate der perniziösen Anämie erheblich verbessern. Ich möchte eine derartige chronisch intermittierende Arsenbehandlung dieser Krankheit in eine gewisse Parallele stellen zu der chronisch intermittierenden Quecksilberbehandlung der Syphilis.

Ich möchte aber ausdrücklich betonen, daß mit der Besserung der Blutbeschaffenheit bei der perniziösen Anämie keineswegs immer eine Besserung des Allgemeinzustandes verbunden sein muß. Die perniziös Anämischen sterben nicht immer an der Anämie als solcher, sondern sie können auch trotz Besserung des Blutbefundes an den sekundären, durch die Anämie hervorgerufenen Organveränderungen, namentlich wohl an der schweren Verfettung der Herzmuskulatur sowie an Funktionsstörungen von seiten des Zentralnervensystems zugrunde gehen. Diese aber brauchen durchaus nicht immer reparabel zu sein. Eine einseitige Berücksichtigung des Blutes ohne Würdigung des gesamten klinischen Bildes kann daher leicht zu Fehlschlüssen führen, viele therapeutische Maßnahmen bei dieser Krankheit werden daher je nach der Symptomatologie anzuwenden sein, die wir wohl in diesem Zusammenhange nicht zu besprechen brauchen.

Grawitz, welcher die Anschauung vertritt, daß wenigstens in der Mehrzahl der Fälle von perniziöser Anämie eine Autointoxikation vom Darme aus vorliegt, hält es für das erste Erfordernis, sowohl durch zweckmäßige Ernährung, wie durch systematische Magen- und Darmspülungen den Digestionstraktus von den anämisierenden Giftstoffen zu befreien. Er hat für diese Methode, die zuerst von dem Schweizer Arzte *Sandoz* angegeben worden ist, wiederholt plädiert. Er empfiehlt bei allen diesen Kranken, täglich einmal den Magen und ebenso den Darm, letzteren unter möglichst weit hinaufgehender Einführung eines weichen Darmrohres mit lauem Kochsalzwasser gründlich zu spülen, später können diese Spülungen in ein- und mehrtägigen Pausen fortgesetzt werden. Innerlich gibt er als Darmantiseptica Menthol, Creosot, Salol sowie frische Fruchtsäfte, außerdem Salzsäure. Im Anfang muß man vielfach die rektale Ernährung einige Zeit durchführen, namentlich die Zufuhr von animalischem Eiweiß wird anfänglich nur in dieser Weise gehandhabt. Per os gibt er wesentlich Vegetabilien in Püreeform, Kartoffeln, Spinat, Schoten, Reisbrei, Grießbrei, Mondamin, Karotten, Maronen, Blumenkohl, Spargelspitzen etc. Erst wenn eine gewisse Besserung bei dieser Behandlung eingetreten ist, beginnt er mit der subcutanen Arsenbehandlung. Er will mit dieser Methode erheblich bessere Resultate erhalten haben, als man sie sonst bisher für möglich hielt, und viele seiner Patienten sollen sich seit Jahren rezidivfrei und wohl befinden. Diese sehr günstigen Resultate von *Grawitz* sind von anderer Seite nicht völlig bestätigt worden. Andere Autoren haben nach dieser Methode nur bisweilen Erfolge erzielt, andere wiederum, und das gleiche kann ich von mir sagen, konnten die anstrengende Prozedur der regelmäßigen Magen- und Darmspülungen bei den meist sehr schwachen und elenden Patienten nicht durchführen.

Neuerdings beginnt wieder die Bluttransfusion bei der Behandlung der perniziösen Anämie eine Rolle zu spielen. Es sind eine Reihe von

Fällen mitgeteilt worden, in welchen nach vorausgegangener erfolgloser Arsentherapie durch einmalige Transfusion von ca. 250 *cm*³ defibrinierten gesunden menschlichen Blutes krisenartige Besserungen des Blutbildes hervorgerufen worden sind. Ob es sich hier um Dauererfolge handelt, muß abgewartet werden, da diese Beobachtungen noch jüngeren Datums sind. Als ultimum refugium verdient die Bluttransfusion schon jetzt bei der perniziösen Anämie angewendet zu werden.

Ganz auffällig günstig sind die therapeutischen Resultate, die in einigen Fällen von puerperaler und syphilitischer perniziöser Anämie, bei letzterer kombiniert mit antisyphilitischer Behandlung, erzielt worden sind. Die betreffenden Patienten sind jahrelang rezidivfrei geblieben und scheinbar völlig geheilt. Die auf Bothriocephalus latus zurückzuführenden perniziösen Anämien heilen natürlich nach gänzlicher Abtreibung des Wurmes völlig; indessen ist es in einigen derartigen Fällen auch nicht gelungen, die Anämie zu beheben.

Im Anschluß an die vorangegangene Besprechung der perniziösen Anämie müssen wir uns nunmehr ganz kurz einer Anämieform zuwenden, die insofern gleichfalls als eine perniziöse bezeichnet werden muß, als sie regelmäßig zum Tode führt, die aber ätiologisch bisweilen ganz anderer Natur sein kann, wenn auch wohl einige und wie es scheint seltenere Fälle der *Biermer*schen progressiven Anämie zugerechnet werden müssen. Es ist das diejenige Form, welche man als aplastische, asthenische, paralytische oder auch Anämie mit fehlender Regeneration des Knochenmarkes bezeichnet.

Wir haben oben gesehen, in wie eminenter Weise die Blutbildungsorgane und in erster Linie das Knochenmark bei Anämien der verschiedensten Art für Regeneration der verloren gegangenen Blutbestandteile sorgen. Bei den gewöhnlichen sekundären Anämien und auch bei der Chlorose ist der Regenerationstypus des Knochenmarkes der normale, d. h. ein normoblastischer, bei der Gruppe der sogenannten perniziösen Anämien, mag es sich um die essentielle oder sekundäre Form handeln, ist es ein abnormer, d. h. der megaloblastische. Es gibt nun aber, wie zuerst *Ehrlich* gezeigt hat, auch Anämien, in welchen jegliche Regeneration von seiten des Knochenmarkes ausbleibt, ja es kann, worauf ich zuerst hingewiesen zu haben glaube, sogar eine Atrophie des Knochenmarkes eintreten.

Ein solches Ausbleiben der regeneratorischen Fähigkeiten des Knochenmarkes kann sowohl bei echten perniziösen Anämien, wie auch bei normoblastischen Anämien vorkommen. Bei perniziösen Anämien ist das sicherlich eine sehr große Seltenheit und mir ist nur ein selbst beobachteter Fall bekannt, der anfänglich das Blutbild der perniziösen Anämie mit erhöhtem Färbeindex, Megalocyten und Megaloblasten darbot, und in welchem später wahrscheinlich infolge der nicht aufhörenden, auf einer sehr hartnäckigen hämorrhagischen Diathese beruhenden Blutungen sozusagen ein Erschöpfungszustand der hämatopoetischen Apparate eintrat. In diesem Falle war das Mark aller untersuchten langen Röhrenknochen durchweg gelb bis auf einen kirschkerngroßen roten Herd, der noch zahlreiche Megaloblasten enthielt, während das Rippenmark, welches die noch später zu beschreibenden Veränderungen aufwies, diese Zellformen nicht enthielt. Alle übrigen in der Literatur beschriebenen und von mir selbst beobachteten Fälle (die Zahl der letzteren beträgt 4) zeigten von vornherein zwar

klinisch, wenigstens zum Teil, einen der echten perniziösen Anämie sehr ähnlichen Verlauf, der Blutbefund war aber ein ganz abweichender. Die Mehrzahl der bisher vorliegenden Beobachtungen weist einen chronischen Verlauf auf; die Kranken wurden zum Teil scheinbar spontan, zum Teil nach voraufgegangenen Blutungen verschiedener Natur stark anämisch und gingen infolge dieser immer mehr zunehmenden Anämie zugrunde. Einen einzigen Fall mit ganz akutem Verlauf infolge schwerster hämorrhagischer Diathese habe ich selbst mitgeteilt. Einen subakuten Verlauf zeigt ein von *Lucksch* und *Stefanowicz* beschriebener Fall. Das Blutbild aller dieser Beobachtungen ist ausgezeichnet durch das Fehlen eines erhöhten Färbeindex, die gänzliche Abwesenheit kernhaltiger roter Blutkörperchen und den Mangel an hämoglobinreichen Megalocyten. Es ist also im wesentlichen das Blutbild gewöhnlicher sekundärer Anämien, nur daß die kernhaltigen roten Elemente gänzlich fehlen. Die Diagnose wird im wesentlichen auf Grund dieses Blutbildes im Verein mit dem progressiven, durch keine therapeutischen Maßnahmen zu beeinflussenden Verlauf gestellt. Pathologisch-anatomisch findet man die gleichen Veränderungen wie bei anderen, besonders auch perniziösen Anämien, nur daß das Mark der langen Röhrenknochen gelb ist. Besonders wichtig und bemerkenswert ist aber das Verhalten des Markes in den kurzen Knochen. Man kann gewöhnlich aus den Rippen nur eine blaßrote, dünnflüssige Masse herausquetschen, deren mikroskopische Untersuchung ergibt, daß erstens die Menge der Zellen überhaupt eine äußerst spärlichere ist, daß kernhaltige rote Blutkörperchen ganz oder fast ganz fehlen und daß auch die Leukocyten des Knochenmarkes insofern schwere Veränderungen aufweisen, als man fast nur Zellen vom Typus der kleinen Lymphocyten findet, während granulierte Elemente ganz oder fast ganz fehlen. Trotz dieses gänzlichen Versagens der Hämatopoese im Knochenmark fand ich doch in einem meiner Fälle beginnende myeloide Metaplasie in der Leber. Bemerkenswert ist, daß in einer Beobachtung *Engels* in den Rippen überhaupt keine zelligen Elemente mehr nachweisbar waren. Zweifellos gibt es Übergangsformen von diesen Krankheitsbildern mit gänzlichem Versagen der Blutregeneration zu gewöhnlichen Anämien, da man gar nicht so selten bei letzteren nur teilweise Umwandlungen des Fettmarkes in rotes Mark findet.

Wie ist dieses sonderbare Verhalten der Hämatopoese bei gewissen Anämien zu erklären? Ich glaube nicht, daß man damit auskommt, anzunehmen, daß in derartigen Fällen eine so hochgradige anämisierende Schädlichkeit einwirkt, daß die Regenerationsfähigkeit der Blutbildungsapparate erschöpft wird. Ich habe zuerst darauf hingewiesen, daß mit einer derartigen Erschöpfungstheorie die tatsächlich vorhandene Atrophie des Knochenmarkes nicht erklärt werden kann. Zwar haben *Blumenthal* und *Morawitz* durch fortgesetzte Blutentziehungen und Unterernährung Knochenmarksveränderungen hervorgerufen, die für eine Erschöpfung der erythroblastischen Tätigkeit des Knochenmarkes sprechen, indessen ist es ihnen bei ihren Tierversuchen nicht gelungen, eine so hochgradige Degeneration des Knochenmarkes zu erzeugen, wie man sie auf dem Sektionstisch zu sehen bekommt. Ich glaube vielmehr, daß man ohne die Annahme einer besonderen, für das Knochenmark spezifisch deletären Schädlichkeit in derartigen Fällen nicht auskommen kann. In dieser Beziehung ist es von Interesse, daß es mir gelungen ist, mit Hilfe eines ganz spezifischen

bakteriellen Toxins, nämlich mit dem Typhustoxin, in einer Reihe von Fällen bei Kaninchen eine hochgradige Atrophie des Knochenmarkes, verbunden mit schwerer Anämie, hervorzurufen. Nähere Aufklärung über diese merkwürdige Form der Anämie, von der jetzt bereits eine ziemlich große Zahl kasuistischer Mitteilungen in der Literatur vorliegen, wird hoffentlich bald gebracht werden. Daß diese Affektion therapeutisch nicht zu beeinflussen ist, habe ich oben bereits erwähnt. Natürlich kommen dieselben Maßnahmen dabei in Betracht, wie bei allen anderen schweren Anämien, in erster Linie die Arsenbehandlung und namentlich sollte man in Zukunft gerade hier mit Bluttransfusionen Versuche machen, aber nicht erst im letzten Stadium, wo ja aus anatomischen Gründen eine Besserung unmöglich ist.

Ich möchte Ihnen nunmehr zum Abschlusse unserer Betrachtungen über die verschiedenen anämischen Zustände noch einen kurzen Überblick über die Pathogenese der Anämien geben.

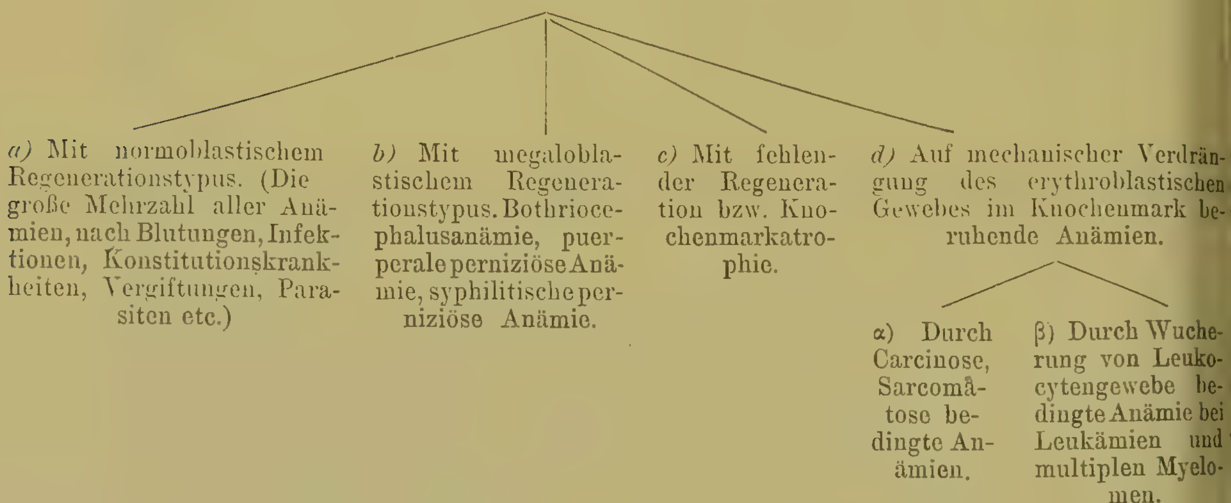
Ich habe Ihnen gezeigt, daß es erstens Anämien gibt, die lediglich darauf beruhen, daß das Blut selbst, sei es durch direkte Blutverluste, sei es indirekt durch die Einwirkung blutzerstörender Gifte mannigfachster Art im Kreislaufe selbst geschädigt wird. Diese Form der Anämie, die man als hämatische oder hämophthisische bezeichnen kann, ist bei weitem die häufigste, und die Blutbildungsorgane, in erster Linie das Knochenmark, erleiden keine direkte Schädigung und die in ihnen stattfindenden Veränderungen sind einfach Reaktionen auf den vorangegangenen Blutverlust. Die Bildung der neuen Blutelemente geht dabei im allgemeinen in durchaus regulärer Weise vor sich. Eine zweite Form der Anämien sind solche, bei denen irgend eine Noxe nicht nur das Blut selbst, sondern auch die Blutbildungsorgane schädigt, so daß eine abnorme Art der Blutregeneration stattfindet. Hierzu gehören die essentiellen und sekundären perniziösen Anämien, vielleicht auch die Chlorose, bei der es allerdings nicht festgestellt ist, ob eine direkte Blutschädigung stattfindet. Vielleicht handelt es sich dabei nur um eine abnorme Art der Reaktion auf einen das gewöhnliche Maß nicht übersteigenden Blutzerfall. Drittens endlich haben wir eine Form der Anämie kennen gelernt, bei der eine Reaktion des Knochenmarkes höchstwahrscheinlich infolge irgend eines Giftes ausbleibt und vielfach sogar eine direkte Schädigung des Knochenmarkes, die zu degenerativen Veränderungen desselben führt, stattfindet. Derartige Formen kann man nach dem Vorschlage von *Pappenheim* als myelophthisische Anämien bezeichnen. Dieselben sind aber nicht rein myelophthisischer Natur, da sich in einigen derartigen Beobachtungen auch direkte Schädigungen des strömenden Blutes haben nachweisen lassen.

Es gibt aber auch rein myelophthisische Anämien, in welchen wir nichts als eine Schädigung des Knochenmarkes, und zwar rein mechanischer Natur feststellen können. Die bekannteste Form dieser Art sind diejenigen Anämien, welche man bei ausgedehnten Geschwulstmetastasen meist carcinomatöser Natur findet. In solchen Fällen bestand gewöhnlich infolge der Anwesenheit eines oder mehrerer maligner Tumoren ein gewisser Grad von Anämie. Mehr oder weniger plötzlich sieht man aber dann eine sehr schwere Anämie eintreten, die durch die Anwesenheit ungewöhnlich zahlreicher Normo- und Megaloblasten, durch eine starke Leukocytose und das Auftreten sehr vieler Myelocyten charakterisiert ist. In solchen Fällen ist dann das gesamte Knochenmark von zahllosen Meta-

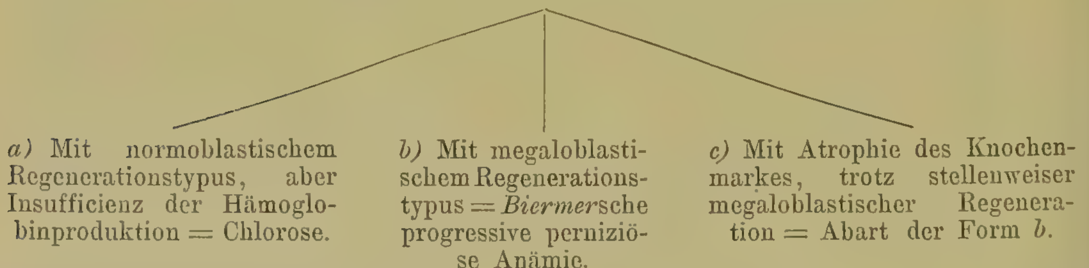
stasen durchsetzt, die oft auch klinisch durch große Knochenschmerzhaftigkeit und abnorme Brüchigkeit mancher Skelettabschnitte, wie zum Beispiel der Rippen, gekennzeichnet werden. Hier ist das Knochenmark direkt durch die gewucherten Geschwulstmassen verdrängt, es werden dadurch jugendliche Markelemente in Massen in den Kreislauf hineingedrängt und der Raum zu einer ausreichenden Neubildung ist direkt beschränkt. Zu dieser Gruppe der myelophthisischen Anämien muß man auch die übrigens meist nicht sehr erheblichen Anämie bei den multiplen Myelomen rechnen. Endlich gehört hierzu die alle Leukämien begleitende Anämie, die in denjenigen Fällen, die man als Leukanämien bezeichnet, bekanntlich einen besonders hohen Grad erreichen kann.

Das folgende Schema soll eine, wie ich glaube, ohne weiteres verständliche Übersicht über die verschiedenen Anämieformen unter Berücksichtigung der Ätiologie und Pathogenese geben:

I. Sekundäre Anämien.



II. Primäre oder essentielle Anämien.



IV. Die Leukämien.

Für die Diagnose „Leukämie" ist während des Lebens einzig und allein der Blutbefund ausschlaggebend; nur aus den sehr charakteristischen quantitativen, in erster Linie aber qualitativen morphologischen Abweichungen der Leukocyten dürfen wir die Diagnose Leukämie stellen. Mit Absicht setze ich diesen wichtigen Satz an die Spitze meiner Auseinandersetzungen, denn diese Mahnung wird nicht immer beachtet.

Niemals dürfen für diese Diagnose grob klinische Veränderungen der Blutbildungsorgane maßgebend sein. Haben doch Beobachtungen in den letzten Jahren gezeigt, daß es mitunter Leukämien gibt, bei denen man während des Lebens weder Milz-, noch Drüsentumoren nachweisen kann und bei denen sich auch post mortem keine oder keine erheblichen makroskopischen Veränderungen dieser Organe finden. Das ist keineswegs immer so gewesen, sondern von dem Nachweis der Größenzunahme dieser oder jener Blutbildungsorgane machte man früher, zur Zeit und bald nach der Entdeckung der Leukämie, die genauere Diagnose abhängig. Man unterschied ursprünglich eine lienale und eine lymphatische, sowie eine lymphatisch-lienale Leukämie, je nachdem die Milz oder die Lymphdrüsen allein oder beide zusammen vergrößert werden. Nachdem dann *Neumann* auf die Beteiligung des Knochenmarkes bei dieser Krankheit aufmerksam gemacht hatte, unterschied man noch mehr Unterarten der Leukämie, eine medulläre, eine lienale, eine lymphatische, sowie medullär-lymphatische und medullär-lienale Formen. Einen genaueren Einblick in die Beteiligung der verschiedenen Blutbildungsorgane bei der Leukämie haben wir aber erst durch die grundlegenden Untersuchungen *Ehrlichs* erhalten, auf denen die ganze moderne Lehre der Hämatologie basiert. Seit *Ehrlich* erst wissen wir, daß das Knochenmark lediglich die gekörnten Leukocyten des Blutes (neutrophile, eosinophile und Mastzellen) produziert, während Milz und Lymphdrüsen allein die Bildung der Lymphocyten besorgen. *Ehrlich* hat gezeigt, daß es eine lymphatische und eine myelogene Leukämie gibt. Bei der lymphatischen Form finden wir eine Schwellung der Lymphdrüsen und der Milz, sowie Knochenmarksveränderungen, die lediglich auf Lymphocytenwucherung beruhen. Im Blute sind nur die Lymphocyten vermehrt. Bei der myelogenen Leukämie dagegen ist der primäre Sitz des Leidens das Knochenmark. Hier tritt eine Proliferation der neutrophilen, eosinophilen und Mastzellen ein, das ganze Blut wird mit diesen Zellen und ihren Vorstufen, den rundkernigen granulierten Myelocyten, überschwemmt und ein Teil dieser Zellen setzt sich in Milz und Lymphdrüsen fest, vermehrt sich hier in kolossaler Weise und führt zu metastatischen Einlagerungen myeloiden Gewebes in diesen Organen, welche die Ursache der oft bedeutenden Größenzunahme der Milz und der Lymphdrüsen sind. Aus diesen, vielfach bestätigten Befunden *Ehrlichs* geht in unzweideutiger, klarer Weise hervor, daß wir niemals die Diagnose der Art der Leukämie auf Grund der makroskopisch vorwiegend befallenen Organe stellen dürfen. Es kann ein Mensch ganz kolossal vergrößerte Lymphdrüsen und eine relativ kleine Milz haben, und doch ergibt die Untersuchung des Blutes, daß hier eine myelogene Knochenmarksleukämie vorliegt, und daß die Schwellung der Lymphdrüsen lediglich bedingt ist durch eine weitgehende myeloide Umwandlung dieser Organe. Umgekehrt finden wir bei manchen Kranken relativ geringe oder fehlende Drüsentumoren und eine kolossale Milz und doch kann die Blut- und die mikroskopische Organuntersuchung lehren, daß wir es mit einer lymphatischen Leukämie zu tun haben, die aus irgend einem Grunde zufällig in der Milz zu einer ganz besonders erheblichen Vergrößerung geführt hat. Zwar sind derartige abnorme Fälle relativ selten, immerhin aber kommen sie vor und deswegen ist, wie ich anfangs betonte, nur das Ergebnis der Blutuntersuchung ausschlaggebend dafür, welche Form der Leukämie gerade vorliegt. In der überaus großen Mehrzahl der Fälle

allerdings wird die Schnelldiagnose auf Grund der vorzugsweise vergrößerten Organe stimmen, und bei der typischen lymphatischen Leukämie finden wir gewöhnlich erhebliche Drüsentumoren, kombiniert mit einer mehr oder weniger großen Milzschwellung, und bei der typischen myelogenen Leukämie fehlen Drüsenschwellungen meist ganz oder sind unbedeutend und neben der Veränderung des Knochenmarkes, die wir erst nach dem Tode mit Sicherheit feststellen können, besteht ein großer, allerdings lediglich durch Wucherung von Myeloidgewebe bedingter Milztumor. Die veraltete Bezeichnung: „lienale Leukämie" sollte gänzlich verschwinden, da sie keinen Sinn hat und irreführt. Merkwürdigerweise aber findet man sie noch bis in die neueste Zeit hinein in manchen Publikationen lediglich verwendet.

Unsere jetzige Rubrizierung und Benennung der Leukämien ist aber eine gewebshistologische; wir sprechen von lymphatischer, lymphadenoider oder Lymphocytenleukämie, wenn Lymphocytengewebe in Wucherung geraten ist, von myelogener, myeloider, Leukocyten-, Knochenmarkszellen- oder gemischtzelliger Leukämie, wenn Knochenmarksgewebswucherung Ursache der Zellvermehrung im Blute ist. Von allen eben angeführten synonymen Benennungen haben sich in der letzten Zeit am meisten eingeführt die Bezeichnungen gemischtzellige und Lymphocytenleukämie.

Wie bereits oben erwähnt, ist nach *Ehrlichs* Anschauung die Histogenese der gemischtzelligen Leukämie folgende: Der primäre Sitz der Wucherung ist das Knochenmark, daher der Name myelogene Leukämie, die Folge derselben ist eine Myelämie und die in Massen in das Blut hinausgeworfenen pathologischen Leukocytenformen siedeln sich in Milz und Lymphdrüsen an und führen hier durch ihre Wucherung zu Metastasenbildungen. Anders ist nach der Lehre von *Ehrlich* und *Pinkus* die Histogenese der Lymphocytenleukämie. Die zahlreichen Lymphome, die man in fast allen Organen bei dieser Krankheit findet, beruhen auf einer Wucherung des überall im Organismus verbreiteten ubiquitären lymphatischen Gewebes. Ausschlaggebend für diese Theorie war wohl vor allen Dingen die Tatsache, daß man auch bei der Pseudoleukämie, wo doch eine Überschwemmung des Blutes mit farblosen Elementen, wie wir noch später genauer sehen werden, fehlt, die gleichen Lymphome überall im Körper findet. Die Lymphocytenleukämie ist also nach *Ehrlich* und *Pinkus* eine Systemerkrankung, eine Affektion des gesamten universell im Organismus verbreiteten lymphatischen Gewebes. Daher kommt es auch, daß bisweilen die stärksten leukämischen Veränderungen in solchen Fällen gar nicht in den Blutbildungsorganen zu sitzen brauchen, sondern z. B vorzugsweise an der Haut oder an den lymphatischen Apparaten der Darmschleimhaut entwickelt sein können. Neue Untersuchungen haben aber gezeigt, daß wir auch die gemischtzellige Leukämie als eine Systemerkrankung auffassen müssen und sie somit nicht mehr myelogene Leukämie nennen dürfen. Auch die Fähigkeit der Neubildung myeloiden Gewebes ist universell im Organismus verbreitet. Wir wissen, daß dort, wo im Körper pathologische Verknöcherungen vorkommen, sich an Ort und Stelle Myeloidgewebe bildet, wir sind imstande, auf experimentellem Wege durch Unterbindung der Nierengefäße die Bildung jungen Myeloidgewebes hervorzurufen, in Milz, in den Lymphdrüsen und in der Leber finden wir bei Infektionskrankheiten und Anämien gleichfalls Neubildungen von Myeloidgewebe, wir wissen auch *(Aschoff)*, daß lokale Lymphdrüsen-

tumoren aus Knochenmarkgewebe bestehen können, und wir kennen endlich jetzt auch eine myeloide Pseudoleukämie, d. h. einen Zustand, bei welchem ohne den Blutbefund einer Myelämie doch Milz und Lymphdrüsen sich im Zustand myeloider Metaplasie befinden, die natürlich unmöglich auf metastatischem Wege zustande gekommen sein kann. Endlich sind neuerdings wiederholt von zuverlässiger Seite Fälle von myeloider Leukämie ohne Beteiligung des Knochenmarkes beschrieben worden. Also ebenso wie die Lymphocytenleukämie ist auch die gemischtzellige Leukämie als eine Systemerkrankung aufzufassen. Überall im Organismus können gewisse, wahrscheinlich perivaskulär gelegene, mit Sicherheit noch nicht genauer zu definierende Zellelemente auf Grund spezifischer Reize myeloides Gewebe produzieren.

Wir haben in dem ersten Kapitel, in welchem wir unter anderem auch die Anschauungen über die verwandtschaftlichen Beziehungen der verschiedenen Leukocytenformen besprochen haben, erfahren, daß es in dieser Beziehung zwei differente Anschauungen gibt, die wir als unitarische und dualistische bezeichnet haben. Nach der unitarischen Ansicht ist eine Zelle vom Typus der großen Lymphocyten die Stammzelle aller übrigen Leukocytenformen. In den Lymphdrüsen, in den Milzfollikeln entstehen aus den großen Lymphocyten der Keimzentren durch fortgesetzte Teilung die Lymphocyten, im Knochenmark entstehen aus Zellen vom gleichen Habitus durch Granulabildung und Reifung allmählich die verschiedenen granulierten Leukocytenformen. Nach der dualistischen Anschauung muß man nun diese großen Lymphocyten des Knochenmarkes von denen der Keimzentren, den Lymphoblasten, nicht nur funktionell, sondern auch morphologisch scheiden und sie als Myeloblasten bezeichnen. Nach der unitarischen Anschauung müßten Lymphocyten- und gemischtzellige Leukämien keine prinzipiell verschiedenen Erkrankungsformen sein und es müßten Übergänge zwischen beiden als möglich anerkannt werden. Es soll auf diese Streitfrage, die sehr viel theoretisches Interesse hat und deren Einzelheiten der Nichtfachmann nur schwer folgen kann, hier nicht näher eingegangen werden. Nach meiner persönlichen Ansicht kann man zwar die Keimzentrumszellen von den großen Lymphocyten des Knochenmarkes morphologisch nicht trennen, doch scheint es sich um funktionell verschiedene Zellarten zu handeln. Die Keimzentrumszelle, der Lymphoblast, ist unfähig, Granulocyten zu produzieren, der große Lymphocyt oder Myeloblast des Knochenmarkes produziert hinwiederum unter normalen Umständen nur Granulocyten. Sicher festgestellt ist jedenfalls, daß bei der Lymphocytenleukämie in Milz und Lymphdrüsen lediglich eine Wucherung der Follikel stattfindet, während es nicht feststeht, ob die lymphadenoide Wucherung im Knochenmark darauf beruht, daß die großen Lymphocyten, beziehungsweise Myeloblasten desselben aufhören, Granulocyten zu produzieren, oder darauf, daß andere Zellen des Knochenmarkes Quellen der Lymphocytenproliferation werden. Bei der gemischtzelligen Leukämie ist es aber festgestellt, daß bei der myeloiden Metaplasie der Milz und der Lymphdrüsen das eigentliche Follikelgewebe sich passiv verhält und atrophiert, während die Bildung des Myeloidgewebes im interfollikulären Gewebe stattfindet. Demnach bestehen also zwischen den beiden Leukämieformen nach dem augenblicklichen Stand der Forschung sehr erhebliche histogenetische Unterschiede, die sich übrigens, wie ich hier nur in Parenthese erwähnen will, lediglich

auf Schnitten erkennen lassen, niemals aber aus dem Studium von Trockenpräparaten erschlossen werden können. Da man erst seit sehr kurzer Zeit durch Ausbildung gewisser Methoden überhaupt gelernt hat, Schnittpräparate der Blutbildungsorgane richtig zu beurteilen, so ist diese Erkenntnis des örtlich verschiedenen Ausgangspunktes der lymphadenoiden und myeloiden Wucherung bei den Leukämien erst eine Errungenschaft der letzten Zeit, die uns einen bedeutenden Schritt vorwärts gebracht hat.

Nachdem wir so den jetzigen Stand der pathologischen Histologie und der Histogenese der Leukämien besprochen haben, müssen wir uns nunmehr noch näher mit der Einteilung der verschiedenen Leukämieformen befassen. Mit der Unterscheidung zwischen gemischtzelliger und Lymphocytenleukämie haben wir nämlich nur die beiden großen Hauptkategorien dieser Krankheit kennen gelernt, innerhalb dieser beiden Gruppen müssen wir noch auf Grund zahlreicher Forschungen der letzten Jahre weitere Trennungen vornehmen. Wenden wir uns zunächst zur gemischtzelligen Leukämie, so sei noch einmal kurz die von *Ehrlich* und *Lazarus* gegebene klassische Schilderung der Blutveränderungen dieser Krankheitsform rekapituliert. Wir finden neben polymorphkernigen neutrophilen und eosinophilen Leukocyten in erster Linie stets die dem Knochenmark entstammenden Jugendformen dieser Zellen im Blute, die rundkernigen und mehr oder weniger schmalleibigen neutrophilen und eosinophilen Myelocyten. Außerdem aber gehört unbedingt zum Blutbilde der gemischtzelligen Leukämie die absolute Vermehrung nicht nur der polymorphkernigen neutrophilen, sondern auch der eosinophilen Zellen und endlich auch eine absolute, gewöhnlich aber auch prozentuale Vermehrung der Mastzellen. Von geringerer diagnostischer Wichtigkeit, aber doch bemerkenswert ist das fast regelmäßige Vorhandensein von atypischen Formen der weißen Blutkörperchen, nämlich Zwergformen der bereits beschriebenen Leukocytenarten, sowie von Zellen mit Mitosen. Auch kernhaltige rote Blutkörperchen bilden einen konstanten Bestandteil des leukämischen Blutes, und zwar findet man sowohl Normoblasten wie Megaloblasten. Über das Verhalten der Lymphocyten findet man bei *Ehrlich-Lazarus* keine näheren Angaben, nur erscheinen in den angeführten Fällen die Prozentzahlen derselben meist außerordentlich gering. In dieser Hinsicht ist nun nachzutragen, daß man nach neueren Forschungen, wie zuerst von *Pappenheim* festgestellt wurde, regelmäßig auch Zellen vom Typus der großen Lymphocyten, und zwar oft in erheblichen Mengen im Blute der gemischtzelligen Leukämie findet. Tafel VI zeigt das Blutbild eines typischen Falles von myeloider Leukämie.

Nicht selten trifft man gerade in diesen Formen Mitosen an. Zweifellos ist das Knochenmark der Ursprungsort dieser Elemente, beziehungsweise die myeloid umgewandelten anderen Blutbildungsorgane und zwischen diesen großen Lymphocyten (Myeloblasten) und den Myelocyten findet man im Blut sowohl wie in den hämatopoetischen Organen fast alle Übergänge. Aufs schönste kann man in vielen dieser Zellen die allmähliche Entstehung und Reifung der Granula beobachten. In diagnostischer Hinsicht können diese Zellen insofern bisweilen Schwierigkeiten bereiten, als sie oft in einem erheblich großen Prozentsatze auftreten und man im Zweifel darüber ist, ob hier nicht vielleicht überhaupt eine Lymphocytenleukämie vorliegt, beziehungsweise eine Mischform, eine lymphatisch-mye-

loide Leukämie. Tatsächlich aber handelt es sich nur um eine besonders reichliche Bildung und Ausschwemmung von jugendlichen Markzellen und die charakteristischen Veränderungen des übrigen Blutbildes sichern meist die Diagnose. Sehr schwierig aber wird die Sachlage, wenn, wie einige neuere Beobachtungen gezeigt haben, die granuloplastische Fähigkeit dieser Myeloblasten in den Blutbildungsorganen gänzlich erlischt und durch Teilung nur noch Zellen vom gleichen Habitus gebildet werden, es kommt dann ein Blutbild zustande, welches von dem der großzelligen Lymphocytenleukämie, wie wir später sehen werden, absolut nicht zu trennen ist, da ja, wie wir früher gesehen haben, die großen Lymphocyten und die Myeloblasten morphologisch absolut identische Zellen sind. In solchen Fällen während des Lebens zu entscheiden, ob eine entdifferenzierte gemischtzellige Myeloblastenleukämie oder aber eine echte Lymphocytenleukämie vorliegt, ist auf Grund unserer jetzigen Kenntnisse gänzlich unmöglich und weder die histologische Blutuntersuchung, noch die subtilste klinische Beobachtung gibt uns vorläufig Mittel an die Hand, hier differentialdiagnostisch zu entscheiden. In solchen Fällen kann die Diagnose immer erst post mortem nach mikroskopischer Untersuchung von Schnittpräparaten der Milz und der Lymphdrüsen gestellt werden. Findet man hier, daß eine Wucherung der Follikelapparate stattgefunden hat, so muß man daraus den Schluß ziehen, daß eine Lymphocytenleukämie vorgelegen hat; findet man aber Atrophie der Follikel und ist die Zellproliferation vom interfollikulären Gewebe aus gegangen, so liegt eine entdifferenzierte gemischtzellige Leukämie, eine Myeloblastenleukämie, vor. Eine Untersuchung des Knochenmarks dagegen wird niemals, wie wir oben näher ausgeführt haben, diese Frage entscheiden können. Eine solche Leukämie ist natürlich von dem klassischen Typus der *Ehrlich-Lazarus*schen myeloiden Leukämie außerordentlich verschieden, und für sie trifft keines der diagnostischen Kriterien zu, die seinerzeit von diesen Autoren aufgestellt worden sind. Erst eine mühselige Forschung konnte die Wesensverwandtschaft dieser beiden, scheinbar histologisch so himmelweit voneinander verschiedenen Abarten erweisen.

Aber noch weitere Modifikationen hat sich die *Ehrlich-Lazarus*sche Definition des myelämischen Blutbildes gefallen lassen müssen. Es sind eine große Zahl von Fällen beschrieben worden, die in jeder Beziehung dem typischen Blutbild der Myelämie entsprachen, mit der einen Abweichung, daß die Vermehrung der eosinophilen und Mastzellen fehlte, ja in einigen dieser Fälle wurden sogar diese beiden Zellarten vollkommen vermißt. Daß trotzdem diese Affektionen leukämischer und speziell myelämischer Natur waren, bewies die pathologisch-histologische Untersuchung. Die Veränderungen der Blutbildungsorgane entsprechen durchaus denen der typischen gemischtzelligen Leukämie, mit der einzigen Abweichung, daß die eosinophilen und Mastzellen fehlten. Für die Zugehörigkeit dieser Krankheitsbilder zur Myelämie sprachen besonders einige Beobachtungen, welche Übergänge zwischen beiden Abarten darstellten. So fand man bisweilen z. B., daß zwar die Mastzellen fehlten, während die eosinophilen absolut vermehrt waren. In anderen Fällen wieder — ich habe hier einen selbst beobachteten im Auge — fehlten im Blute eosinophile und Mastzellen, im Knochenmark dagegen bewies das Vorhandensein zahlloser *Charcot*scher Kristalle, daß hier massenhaft eosinophile Zellen zugrunde

gegangen sein mußten. Im übrigen schwanken auch in typischen Fällen die relativen Zahlen der genannten beiden Zellarten außerordentlich.

Die gemischtzellige Leukämie galt lange Jahre hindurch als eine exquisit chronische Krankheit, inzwischen sind aber auch zahlreiche Beobachtungen über einen akuten Verlauf bekannt geworden. Klinisch hatten diese Fälle große Ähnlichkeit mit der schon lange bekannten akuten Lymphocytenleukämie, insbesondere durch die Komplikation mit Fieber, durch geschwürige Prozesse der Mund- und Rachenschleimhaut, durch die hämorrhagische Diathese und das Fehlen erheblicherer Milzschwellungen. Morphologisch bezüglich des Blutbefundes zeichneten sich die meisten bisher bekannt gewordenen akuten gemischtzelligen Leukämien durch das Fehlen der eosinophilen und Mastzellen aus.

Vom histologischen Standpunkte aus müssen wir also das große Gebiet der gemischtzelligen Leukämien in drei Unterarten einteilen, in die alte, typische *Ehrlich*sche Form, welche zugleich die bei weitem häufigste ist, und bei der wir stets eine Vermehrung der eosinophilen und Mastzellen finden, zweitens in eine atypische Form mit Fehlen der eosinophilen und Mastzellen und drittens in eine bezüglich des Blutbildes völlig der Lymphocytenleukämie gleichende Abart, die als Myeloblasten- oder myeloide Großlymphocytenleukämie bezeichnet zu werden pflegt. Vom rein klinischen Gesichtspunkte aus unterscheiden wird auch bei der myeloiden Leukämie eine akute und eine chronische Form. Soweit sich das aus den bisher mitgeteilten, noch nicht sehr zahlreichen einwandfrei beschriebenen Fällen schließen läßt, entspricht die chronische myeloide Leukämie meistens dem alten *Ehrlich*schen Typus, während die beiden anderen Abarten fast stets akut zu verlaufen pflegen.

Ich glaube gezeigt zu haben daß sich unsere Anschauungen und Kenntnisse von der gemischtzelligen Leukämie im Laufe der letzten Jahre recht erheblich geändert haben, wir haben drei Unterarten derselben kennen gelernt, es ist gezeigt worden, daß sie nicht eine primäre Knochenmarkserkrankung, sondern eine Systemerkrankung ist, das Knochenmark kann sogar ganz frei von leukämischen Veränderungen bleiben, und endlich ist sichergestellt, daß es eine akute und eine chronische Form gibt. Nicht so erheblich ist die Lehre von den Lymphocytenleukämien durch neuere Beobachtungen modifiziert worden. Von ihr kennen wir schon lange eine akute und eine chronische Form und sind seit *Pinkus* gewöhnt, sie als eine Systemerkrankung aufzufassen. Prinzipielle histologische und histogenetische Unterschiede zwischen den akuten und den chronischen Formen gibt es nicht. Früher glaubte man eine Zeit lang, daß die chronischen Leukämien immer nur mit einer Vermehrung der kleinen Lymphocyten, die akuten mit einer Vermehrung der großen Lymphocyten einhergehen. Das ist keineswegs so regelmäßig der Fall. Es gibt akute kleinzellige Leukämien und chronische großzellige. Indessen hatte die eben erwähnte Anschauung doch insofern eine gewisse Berechtigung, als gewöhnlich in der Tat bei den akuten Formen die großen und bei den chronischen Formen die kleinen Lymphocyten vermehrt zu sein pflegen. Wichtig zu wissen ist es, worauf früher nicht genug hingewiesen zu sein scheint, daß bei allen Lymphocytenleukämien gelegentlich auch einmal jugendliche Knochenmarkselemente im Blute vorkommen können. Bisweilen wird es in solchen Fällen naheliegen, an die oben erwähnte Myeloblastenleukämie zu denken und in den im Blute anzutreffenden

vereinzelten Myelocyten gereifte Myeloblasten zu sehen. Trotzdem kann sich später eine solche Leukämie als eine echte lymphocytäre herausstellen. Hin und wieder findet man auch bei echten Lymphocytenleukämien geringe Grade myeloider Umwandlung in Milz und Lymphdrüsen, die offenbar als ein vikariierendes Eintreten dieser Organe zum Ersatz der nicht genügend gebildeten spezifischen Knochenmarkzellen anzusehen sind. Das sind aber nur gelegentliche, sehr seltene Befunde, im übrigen ist daran festzuhalten, daß wir bei der Lymphocytenleukämie lediglich eine Proliferation der Follikularapparate in Milz und Lymphdrüsen vor uns haben, im Gegensatz zur gemischtzelligen Leukämie, wo, wie wir gesehen haben, die Follikel atrophieren und die Bildung des neu entstehenden Myeloidgewebes in interfollikulären Abschnitten vor sich geht. Tafel VII zeigt das Blutbild bei kleinzelliger, Tafel VIII bei großzelliger Lymphocytenleukämie.

Wiederholt sind Mischformen von Leukämie beschrieben worden, in welchen der Blutbefund darauf schließen ließ, daß teils eine Wucherung myeloiden, teils eine solche lymphadenoiden Gewebes stattgefunden haben müsse. Ferner ist einige Male beobachtet worden, daß eine bis dahin gemischtzellige Leukämie in den Typus einer Lymphocytenleukämie übergegangen ist. Nach der soeben geschilderten jetzigen, wie es scheint gut begründeten anatomischen Grundlage beider Leukämieformen müssen diese Befunde anders gedeutet werden. Die sogenannten Mischformen sind nichts weiter als jene oben genannten myeloiden Formen der Großlymphocytenleukämie, bei denen eben nicht alle Myeloblasten Zeit gefunden haben, sich in Granulocyten umzuwandeln. Und bei dem scheinbaren Übergang einer gemischtzelligen in eine Lymphocytenleukämie handelt es sich um Fälle, in welchen die Myeloblasten des Knochenmarkes und der übrigen Organe die Fähigkeit der Granulaproduktion verloren haben. Genauere histologische Befunde sind leider in den mitgeteilten, sogenannten Misch- und Übergangsformen nicht publiziert, eine endgültige Bestätigung der hier eben skizzierten Erklärung müssen wir aus späteren Untersuchungen erhoffen.

Da die Lymphocytenleukämie eine Erkrankung des lymphatischen Systems ist, so finden wir natürlich den Grad der Veränderungen bald an dieser, bald an jener Stelle des Körpers stärker ausgeprägt. Es gibt Patienten, bei denen die äußerlich fühlbaren Lymphdrüsen gerade eben als geschwollen gefühlt werden können und bei denen man erst bei der Leiche enorme Drüsentumoren in der Bauchhöhle findet. In anderen Fällen wieder ist die Haut, in anderen der Digestionstraktus Sitz besonderer Schwellungen. In manchen Fällen ist die Milz mehr, in anderen weniger stark beteiligt. Ich erinnere mich einer Patientin, die mich vor einigen Jahren wegen Hautjucken konsultierte; sie hatte am linken Unterkieferwinkel eine einzige stark geschwollene Drüse und sah sehr blaß aus; obwohl sie sonst weder Drüsen- noch Milzschwellung zeigte, untersuchte ich doch das Blut und fand zu meiner Überraschung eine ausgesprochene Lymphocytenleukämie. Wie wir später sehen werden, finden wir bei der lymphatischen Pseudoleukämie genau die gleichen histologischen Veränderungen, wie bei der lymphatischen Leukämie selbst, es erhebt sich daher natürlich sofort die Frage, worauf der Wesensunterschied beider Affektionen beruht, warum es bei der Leukämie zu der massenhaften Überschwemmung des Blutes kommt, bei der Pseudoleukämie aber nicht. Merkwürdigerweise sind wir

über diese Frage noch völlig im unklaren. Manche Autoren haben angenommen, daß es davon abhänge, ob das Knochenmark befallen ist oder nicht, andere wieder behaupten, daß es auf den Ausschwemmungsmechanismus der Blutbildungsorgane ankommt, dessen Gesetze und Regeln und histologische Grundlagen wir noch nicht zu erfassen vermögen. Es sind auch Fälle bekannt geworden, in welchen das Knochenmark keineswegs sich im Zustand lymphadenoider Metaplasie befand, sondern im Gegenteil sogar eine starke Reduktion seines Parenchyms aufwies. Wir stehen also bezüglich dieser wichtigen Frage vorläufig noch vor einem Rätsel, den Wesensunterschied zwischen Leukämie und Pseudoleukämie vermögen wir vor der Hand noch nicht zu verstehen.

Daß alle Formen der Leukämie mit einem gewissen Grade von Anämie kombiniert sind, war von jeher bekannt. Diese Anämie beruht offenbar darauf, daß das wuchernde Leukocytengewebe, besonders im Knochenmark, die Keimzentren der Normoblasten schädigt und verdrängt. Das besonders zahlreiche Auftreten kernhaltiger roter Zellen, das keineswegs dem Grade der Anämie parallel läuft, ist daher auch rein mechanisch zu erklären. Neuerdings sind aber eine Reihe von Fällen beschrieben worden, in welchen die Anämie einen ganz ungewöhnlich hohen Grad erreichte und nach dem Vorschlag von *v. Leube,* der den ersten dieser Fälle zusammen mit *Arneth* beschrieben hat, nennt man derartige Formen der Leukämie Leukanämie. Über das Wesen dieser Erkrankungen bestehen zwei entgegengesetzte Anschauungen; nach der einen derselben, die besonders von *Arneth* vertreten wird, ist die Leukanämie als eine Krankheit sui generis aufzufassen und beruht auf einer unbekannten allerschwersten Infektion, welche die charakteristischen Blutveränderungen und die Reaktionen des hämatopoetischen Apparates hervorbringt. Nach einer anderen Ansicht, der auch ich mich auf Grund meiner Erfahrungen anschließe, sind die Leukanämien echte Leukämien, die nur zufällig, sei es durch mechanische Wirkung auf die Keimstätten der roten Blutzellen, sei es durch Produktion eines hämotoxisch wirkenden Giftes gleichzeitig zu schwerer Anämie führen. Wie aus der bisher vorliegenden Literatur sich ergibt, gibt es Leukanämien, die man zu den Lymphocytenleukämien und solche, die man zu den myeloiden Leukämien rechnen muß. In dem Fall, dessen Blut auf Tafel VIII abgebildet ist, waren die anämischen Veränderungen so hochgradige, daß man den Fall als Lymphocytenleukanämie bezeichnen konnte. In manchen Beobachtungen bestand keine Vermehrung der Leukocytenzahl, die qualitativen Veränderungen der Leukocyten waren aber derartige, daß man am Bestehen einer Leukämie beziehungsweise leukämieartigen Erkrankung keinen Zweifel hegen konnte. Es sind ferner Leukanämien mit akutem und solche mit subakutem beziehungsweise chronischem Verlauf beobachtet worden. Nicht alle hierhergehörigen Fälle sind unter dem Namen „Leukanämie“ publiziert worden und viele der als „akute myeloide Leukämie“ und als „atypische Leukämien“ beschriebenen Beobachtungen gehören hierher. Jedenfalls ist man nach meiner Ansicht bisher nicht berechtigt, die Leukanämie als eigenes Krankheitsbild neben der Leukämie und perniziösen Anämie anzusehen. Auffällig war allerdings bisher die Tatsache, daß bis vor kurzem noch keine Leukanämie mit typisch myeloidem Blutbefund mitgeteilt ist, da in allen Fällen eosinophile und Mastzellen fehlten. Indessen zeigt ein neuerdings von *Mosse* beschriebener Fall das typische Blutbild der myeloiden

Leukämie mit Vermehrung der Mast- und eosinophilen Zellen. Daß myeloide Leukanämien und typische myeloide Leukämie im *Ehrlich*schen Sinne nahe verwandt sind, beweist auch ein von mir beobachteter Fall, in welchem gleichzeitig mit dem Verschwinden der eosinophilen und Mastzellen schwere anämische Symptome sich entwickelten.

Bis vor kurzem war man noch der Ansicht, daß alle leukämischen Wucherungen anatomisch gutartiger Natur seien, das heißt, daß sie niemals ein schrankenloses Wachstum in die benachbarten Gewebe und Organe nach Art der malignen Tumoren zeigten. Auch in dieser Hinsicht haben neue Befunde zu neuen Anschauungen geführt.

Unter Leukosarkomatose versteht man nach *Sternberg* eine atypische Wucherung des hämatopoetischen Apparates mit leukämischem Blutbefund. Die Affektion soll sich von der lymphatischen Leukämie sowohl durch den Blutbefund wie durch die Struktur der gewucherten Gewebsabschnitte unterscheiden. Was den Blutbefund betrifft, so besteht neben einer Verminderung der roten Blutkörperchen um ca. die Hälfte eine meist exzessive Vermehrung der farblosen Elemente, unter denen große, einkernige, ungranulierte Formen überwiegen, welche mit den sogenannten großen Lymphocyten im Sinne *Ehrlichs* identisch sind. In allen Blutbildungsorganen findet man bei der Obduktion diese Zellen, insbesondere auch im Knochenmark. In einzelnen Abschnitten besteht nun eine geschwulstähnliche Wucherung, die meist die Lymphdrüsen, bisweilen aber auch die Thymus, den Magen oder die Rachenorgane betrifft. *Sternberg* betont aber ausdrücklich, daß es auch Fälle gibt, welche makroskopisch völlig der lymphatischen Leukämie gleichen. Aus dieser Schilderung geht hervor, daß das wesentlichste Kriterium der Affektion die Vermehrung der großen Lymphocyten ist, mithin geht ein Teil derjenigen Erkrankungsfälle, welche bisher der akuten lymphatischen Leukämie zugerechnet wurden, in dem *Sternberg*schen Bilde der Leukosarkomatose auf. Der Unterschied der Leukosarkomatose von der *Kundrat-Paltauf*schen Lymphosarkomatose soll darin bestehen, daß letztere meist lokalisiert ist und nicht zu einer universellen Affektion des gesamten lymphatischen Gewebes führt und das Blutbild nicht verändert. *Sternberg* erkennt aber an, daß die Leukosarkomatose der Lymphosarkomatose sehr nahe verwandt ist, da es sich bei beiden Erkrankungen um atypische Wucherungen des lymphatischen Apparates handelt.

Zur Leukosarkomatose rechnet *Sternberg* auch das Chlorom, jene bekannten, selten vorkommenden, grünen Geschwulstbildungen, welche sich im Periost verschiedener Skeletteile und im Bereiche des gesamten lymphatisch-hämatopoetischen Apparates entwickeln und sich auch an der Oberfläche und im Parenchym verschiedener anderer Organe finden. Der Blutbefund dieser Fälle soll völlig dem der Leukosarkomatose gleichen. Es gibt nun aber auch eine Form des Chloroms, bei welcher die wuchernden Zellformen keine lymphocytenähnlichen Zellen sind, sondern durch ihre neutrophile Granulation sich als Abkömmlinge des myeloiden Gewebes repräsentieren. Diese Erkrankung hat *Sternberg* vorgeschlagen, als Chloromyelosarkomatose zu bezeichnen.

Noch viel weiter als *Sternberg* ist *Banti* gegangen, der die lymphatische Leukämie überhaupt als eine lymphadenoide Sarkombildung der Blutbildungsorgane erklärt und behauptet, daß das gewucherte Lymphgewebe die Gefäßwände und die Endothelien zerstört. Solange auf diesem

Wege nur wenig Zellen ins Blut gelangen, bestände die Pseudoleukämie; findet ein reichlicheres Eindringen sarkomatöser Zellen statt, so haben wir die lymphatische Leukämie. Aber auch die myeloide Leukämie hält *Banti* für eine sarkomatöse Erkrankung und stützt diese Theorie auf folgende Befunde: 1. Die atypische Struktur des Knochenmarkes; 2. das Hineinwuchern des myeloiden Gewebes in die Gefäße, deren Wandungen zerstört werden; 3. die Metastasenbildung; 4. Verdichtungs- und Rarefizierungsprozesse der Knochen; 5. das Übergreifen des myeloiden Gewebes auf Periost und periostale Gewebe; 6. die atypischen Formen der Leukocyten im Blut.

Man darf wohl sagen, daß bisher die hier geschilderten Auffassungen unter den Hämatologen wenig Anklang gefunden haben. *Türk* und *Pappenheim* speziell haben *Sternbergs* Deduktionen angegriffen. Auch ich habe mich noch nicht von der Richtigkeit derselben überzeugen können, im Gegenteil mehrere Fälle großzelliger akuter Lymphocytenleukämie untersucht, ohne sarkomatöse Strukturen feststellen zu können. Dagegen verfüge ich über einen Fall echter, universeller Lymphosarkomatose mit mäßiger Vermehrung ausschließlich der mittelgroßen Lymphocyten. Derartige Fälle, wie sie wiederholt beschrieben worden sind, kann man mit Fug und Recht als Leukosarkomatosen bezeichnen, mögen nun die großen, mittelgroßen oder kleinen Lymphocyten vermehrt sein. Die Erkrankungen aber, die *Sternberg* im Auge hatte, möchte ich doch vorschlagen, vorläufig noch den akuten Leukämien zuzurechnen.

Die Remissionen, welche im Verlaufe mancher Erkrankungen auftreten, die sonst progressiv fortzuschreiten und letal zu enden pflegen, haben nicht nur ein theoretisches, sondern auch ein gewisses praktisches Interesse.

Wenn wir sehen, daß der Organismus nicht auf Grund unserer therapeutischen Eingriffe, sondern vermöge gewisser ihm innewohnender Kräfte mancher Krankheiten zuweilen Herr werden kann, so dürfen wir uns wohl der Hoffnung hingeben, daß auch wir einmal vielleicht diese Affektionen auf rationellem Wege werden bekämpfen beziehungsweise beseitigen und heilen können, wenn wir erst einen tieferen Einblick als bisher in das Wesen der physiologischen und pathologischen Vorgänge erworben haben werden.

Zu den Erkrankungen, deren Verlauf oft durch spontane Remissionen unterbrochen wird, gehört die Leukämie. Die Besserung der subjektiven und objektiven Symptome bei diesem Leiden ist oft für längere Zeit eine ganz erhebliche, doch hört der Blutbefund in keinem Augenblicke auf, als leukämischer scharf charakterisiert zu sein.

Eine Ausnahme in dieser Hinsicht bilden nur die im Verlauf interkurrenter Infektionen beobachteten Remissionen der Leukämie. Wiederholt ist während derselben eine Rückkehr des Blutbefundes zum Normalen festgestellt. Es tritt meist eine beträchtliche Vermehrung der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten auf, die pathologischen Zellformen scheiden allmählich aus dem Blut, die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen geht auch herab und schließlich ist ihre Zahl wie das Prozentverhältnis ihrer Varietäten ein normales, bisweilen sogar ein subnormales.

Indessen ist der Einfluß interkurrenter Infektionskrankheiten auf das leukämische Blutbild und die leukämischen Organveränderungen ein sehr verschiedenartiger. Mag es sich um Tuberkulose oder um eine der akut verlaufenden Infektionskrankheiten, Sepsis, Pneumonie, Erysipel handeln,

wir sehen bisweilen eine nur geringe Herabsetzung der Leukocytenzahl, andere Male aber ein Sinken derselben bis zur oder unter die Norm und ein Verschwinden der pathologischen Zellformen. Der Rückgang der Milz- und Drüsenschwellungen geht nicht immer parallel der Remission des Blutbildes. Man darf aus diesen Tatsachen wohl den Schluß ziehen, daß es nicht allein auf die Art und Schwere der Infektion ankommt, sondern auch auf andere unbekannte, im kranken Organismus liegende Faktoren. Sind doch auch Fälle berichtet, in welchen Infektionen ohne Einfluß auf das Blutbild geblieben sind. Aus den wenigen bisher vorliegenden Sektionsbefunden geht hervor, daß bald nur noch geringfügige leukämische Organveränderungen in derartigen Fällen vorhanden sein können, bald dieselben aber auch gänzlich fehlen, so daß man an eine wirkliche Heilung denken muß.

In allen am Leben gebliebenen Fällen traten aber während der Rekonvaleszenz von der überstandenen Infektionskrankheit alle leukämischen Symptome, auch die des Blutes in alter Stärke oder nur unbedeutend abgeschwächt wieder zutage.

Sowohl bei myeloiden wie bei lymphatischen Leukämien, bei akuter und chronischer Form, sind solche Remissionen bei Infektionskrankheiten beobachtet worden.

Über die Ursache der Blutveränderung unter dem Einflusse hinzutretender Infektionen kann man nur Vermutungen äußern. Die einen denken an einen massenhaften Leukocytenzerfall, andere an eine Umstimmung der Blutbildungsorgane unter dem Einflusse der im Blute kreisenden Toxine. Eine endgültige Entscheidung ist zurzeit noch nicht möglich.

Daß aber auch ohne eine interkurrente Infektionskrankheit bei einer Leukämie ein völlig normaler Blutbefund wieder eintreten kann, zeigt ein von mir beobachteter Fall.

Der 52 Jahre alte Patient gab an, als Kind Skrofulose und englische Krankheit gehabt zu haben. Gelegentlich einer Nasenoperation vor 13 Jahren trat eine sehr schwere, nur mühsam zu stillende Blutung ein. Auch vor 9 Jahren blutete er sehr stark nach einer ebensolchen Operation. Vor 6 Jahren hatte er Lungenentzündung, seitdem ist er bis vor kurzem gesund gewesen. Es stellten sich dann seit etwa einem Jahre unbestimmte Beschwerden im Leib, Völle nach dem Essen und Harngrieß ein. Im Juli 1902 wurde ein Nierenleiden festgestellt, später eine Milzschwellung und eine Blutveränderung. Er bekam Eisen und Arsen. In den letzten Monaten stellte sich eine immer zunehmende Schwellung des Leibes ein, Ödem der Füße und Atemnot, Appetitlosigkeit, Aufstoßen nach dem Essen, Abmagerung. Aus einer unbedeutenden Fingerwunde, die Patient vor einiger Zeit sich zuzog, trat nach Anlegung des ersten Verbandes eine so enorme Blutung auf, daß dieselbe nur mit Mühe gestillt werden konnte.

Im Oktober 1902 sah ich den Kranken zuerst. Er sah durchaus nicht blaß, sondern im Gegenteil auffallend rot und etwas cyanotisch aus. Es bestand leichte Dyspnoe auch in der Ruhe, die sich bei Bewegungen steigerte. Der Leib erschien im Stehen wie im Liegen auffällig aufgetrieben und, wie die Palpation lehrte, rührte diese Größenzunahme von einer enormen Schwellung der Milz her, die fast bis zur Spina ilei reichte. Lymphdrüsenschwellungen bestanden nicht, die Knochen waren nicht empfindlich. Im Urin war Albumen und einige hyaline und granulierte Zylinder.

Die Untersuchung des Blutes ergab zunächst im frischen Präparate eine starke Vermehrung der weißen Blutkörperchen und gefärbte Präparate zeigten, daß an der Vermehrung hauptsächlich die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten beteiligt waren, daß aber außerdem zahlreiche neutrophile Myelocyten, eosinophile Zellen und Mastzellen vorhanden waren, außerdem einige Normo- und Megaloblasten. Die Diagnose lautete demnach: myeloide Leukämie.

Patient bekam Arsen innerlich. In den folgenden Wochen wurde das Blut mehrfach untersucht und festgestellt, daß die Zahl der eosinophilen und Mastzellen in Abnahme begriffen war. Eine genauere Blutuntersuchung aus dieser Zeit datiert erst vom 26. Oktober 1902. Die relative Zahl der neutrophilen polymorphkernigen Elemente betrug 77·5%; die der eosinophilen 2·82%; der Myelocyten 2·8%; der Mastzellen 2%; der kleinen Lymphocyten 12·02%; der großen Lymphocyten 2·86%; außerdem waren Normo- und Megaloblasten vorhanden. Eine Zählung mit dem *Thoma-Zeiss*schen Apparat ergab am 1. November 40.000 Leukocyten und 4,500.000 rote, Hämoglobingehalt 85%. Die Präparate aus der früheren Zeit sind leider nicht aufgehoben und genauer untersucht worden, da sie keine Besonderheiten haben. Jedenfalls war in ihnen die Zahl der Myelocyten, der eosinophilen und Mastzellen eine weit größere. Es hatte also eine zweifellos ganz erhebliche Remission des Blutbefundes sich ausgebildet. Von jetzt an wurde daher das Blut sehr genau untersucht. Am 10. November wurde folgendes Resultat erhoben:

Polynukleäre Leukocyten	82·1%
Myelocyten	3·18%
Eosinophile	0·5%
Mastzellen	2·0%
Große Lymphocyten	5·2%
Kleine Lymphocyten	7·02%

Am 18. November:

Polynukleäre Leukocyten	76·0%
Myelocyten	4·12%
Eosinophile	1%
Mastzellen	4·2%
Kleine Lymphocyten	8·51%
Große Lymphocyten	6·17%

Seit dem 11. November bekam Patient Natrium arsenicosum in 1%iger Lösung subcutan in der üblichen Weise.

Trotz des Rückganges des typisch myelämischen Blutbildes verschlechterte sich der Zustand des Kranken. Es stellten sich Ödeme der Füße und starke Dyspnoe ein. Es handelte sich offenbar um Herzinsuffizienz auf Grund der chronischen Nephritis. Die Milzschwellung blieb unverändert. Schließlich stellte sich Ascites ein, der trotz Darreichung von Cardiacis und Diureticis zunahm. Patient konnte nur sehr wenig Nahrung bei sich behalten und erbrach das meiste. Ich ordnete deshalb seine Überführung in das Krankenhaus Moabit an, wo er von mir weiter beobachtet wurde. Da man aus Furcht vor einer Blutung wegen der bestehenden Hämophilie sich zur Punktion des Ascites nicht entschließen konnte, wurden Incisionen

der Beine vorgenommen und dadurch erreicht, daß innerhalb weniger Tage Ascites und Ödeme völlig schwanden.

Eine von mir bald nach der Krankenhausaufnahme vorgenommene Blutuntersuchung ergab, daß nur noch sehr wenig Myelocyten, eosinophile und Mastzellen vorhanden waren. Die Gesamtzahl der Leukocyten betrug nur noch 24.300. Eine am 15. und 20. Dezember vorgenommene genaue Zählung an Trockenpräparaten ergab dann ganz normale Blutverhältnisse. Mastzellen- und eosinophile Zellen waren nur ganz vereinzelt vorhanden, Myelocyten fehlten völlig, Normoblasten und Megaloblasten wurden nicht gesehen, die Gesamtzahl der Leukocyten war nicht mehr vermehrt.

Das Allgemeinbefinden des Patienten wurde indessen immer schlechter, es trat zunehmende Herzschwäche ein und am 27. Dezember starb der Kranke. Die Obduktion wurde leider untersagt.

Es handelt sich also zweifellos um eine myeloide Leukämie. Namentlich die in der ersten Zeit angefertigten Blutpräparate, die, weil sie nichts besonders Bemerkenswertes boten, nicht aufgehoben wurden und deshalb zur genaueren Analyse und Zählung nicht Verwendung gefunden haben, beweisen das. Aber auch die in der Krankengeschichte mitgeteilten Blutbefunde bestätigen diese Diagnose. Wenn bei einer Gesamtzahl der Leukocyten von 40.000 Prozentzahlen der Myelocyten von 3, 18 beziehungsweise 4, 12, der Eosinophilen von 0·5 und 1, der Mastzellen von 2—4·2% vorkommen, wenn außerdem, ohne Vorhandensein einer einigermaßen beträchtlichen Anämie, Normoblasten und sogar Megaloblasten in nicht geringer Zahl gefunden werden, so kann es sich nur um myeloide Leukämie handeln, zumal wenn ein so enormer Milztumor vorhanden ist. Irgend eine Infektionskrankheit ist ausgeschlossen, da niemals Fieber bestand, überdies fehlen bei der Hyperleukocytose der Infektionskrankheiten die Eosinophilen und Mastzellen sowie die Megaloblasten. Auch die Hyperleukocytose bei malignen Tumoren bietet ein anderes morphologisches Bild. Vermehrung der Eosinophilen ist zwar dabei ausnahmsweise beobachtet, aber nicht Vermehrung der Mastzellen, und Normoblasten und Megaloblasten werden nur dann gefunden, wenn Metastasen im Knochenmark vorhanden sind, wobei immer hochgradige Anämie besteht, die in unserem Falle fehlte. Die Diagnose kann demnach nur „myeloide Leukämie“ lauten. Offenbar befand sich der Kranke, als er zur Beobachtung kam, schon im Beginn eines Remissionsstadiums seiner Krankheit.

Die gangbaren Lehrbücher der Hämatologie berichten nichts über das spontane Vorkommen so hochgradiger Remissionen bei der Leukämie und ich hielt anfänglich den hier mitgeteilten Fall für ein Unicum. Ein eingehendes Literaturstudium belehrte mich aber eines Besseren.

Jaksch beschrieb im Jahre 1896 einen Fall von typischer myeloider Leukämie, in welchem sich ohne interkurrente Infektionskrankheit oder sonstige Veranlassung das Bild des Blutes in ein völlig normales verwandelte, nur daß einige Normoblasten sichtbar blieben. *Jaksch* wollte über den weiteren Verlauf des Falles berichten, ich konnte aber nichts weiteres darüber in der Literatur finden, wahrscheinlich ist er ihm aus den Augen gekommen.

Mac Crae beschrieb im Jahre 1900 einen Fall von myeloider Leukämie, in welchem 2mal der Blutbefund ein völlig normaler wurde und die Milzschwellung zurückging. Eine Ursache dafür war nicht aufzufinden.

Später zeigte das Blut wieder die morphologischen Kriterien der myeloiden Leukämie.

Desgleichen berichtete *Palleri* über eine Leukämie, die angeblich unter dem Einfluß des Arseniks geheilt ist.

Auch mein Patient, wie der *Jakschs* und *Palleris*, bekam Arsenik, doch ob man darauf die Änderung des Blutbildes zurückführen darf, ist zweifelhaft, da doch fast bei jeder Leukämie Arsen gegeben wird, ohne daß man erhebliche Blutveränderungen danach konstatieren könnte.

Simon und *Campbell* beobachteten bei einer 35jährigen Frau mit myeloider Leukämie zugleich während des Rückgangs der Milzschwellung ein Sinken der Leukocytenzahl von 350.000 im Laufe eines Monats auf 4000. Die Myelocyten verschwanden gänzlich, der niedrigste Mastzellenwert betrug bemerkenswerterweise 3·5%. Der Zustand dauerte 1 Jahr.

In der bekannten Monographie *Moslers* über Leukämie aus dem Jahre 1872 wird auch über einige unter dem Einfluß von Arsen und Chinin geheilte Leukämien berichtet, doch muß es nach unserem heutigen Standpunkt bezweifelt werden, ob das wirkliche Leukämien gewesen sind.

Die medikamentöse Therapie hat bei der Behandlung der Leukämie ein völliges Fiasko erlitten, wie man wohl auf Grund der jahrzehntelangen Erfahrungen jetzt sagen darf. In den wenigen Fällen, in welchen wie in den eben mitgeteilten eine stärkere Beeinflussung des leukämischen Krankheitsprozesses stattgefunden zu haben scheint, sind wir jetzt eher geneigt, die beobachteten Remissionen für zufällige, von der Behandlung unabhängige zu halten. Gewöhnlich sehen wir nicht die geringste Beeinflussung des Blutbefundes oder der Drüsentumoren. Natürlich bessert sich unter geeigneter Therapie das Allgemeinbefinden der Kranken bisweilen und namentlich subcutane Arseninjektionen scheinen in dieser Hinsicht recht günstig zu wirken, von einem nachhaltigen Erfolge kann man aber niemals sprechen. Vor Jahren versuchte man wohl öfter Milz- und Lymphdrüsentumoren durch Injektionen von Jodtinktur und ähnliche Substanzen zur Verkleinerung zu bringen. Jetzt ist man längst davon abgekommen. Die Exstirpation der leukämischen Milz ist strengstens kontraindiziert, denn in fast allen Fällen ist sehr bald danach der Tod eingetreten. Es scheint fast, als ob die Gegenwart der Milz bei der Leukämie in dem Organismus notwendig ist, da man auch nach Exstirpation von relativ kleinen Milzen, wo von Shockwirkungen und ähnlichem kaum die Rede sein kann, gleichfalls den Tod eintreten sah, während doch bekanntlich die operative Entfernung der oft sehr großen *Banti*schen Milzen nicht nur gut vertragen wird, sondern sogar zur Heilung führt.

Im Gegensatz zu dem Fiasko der medikamentösen und chirurgischen Therapie haben die Röntgenstrahlen eine früher kaum geahnte Bedeutung in der Behandlung der Leukämien erlangt. Es waren zuerst amerikanische Autoren, welche auf die Idee dieser Therapie gekommen sind, und bald fing man auch in Deutschland an, die Erfahrungen der amerikanischen Ärzte nachzuprüfen. Jetzt spielt die Röntgenbehandlung in der Therapie der Leukämien die dominierende Rolle und ist zur Zeit die einzige Methode, mit der wir wirklich offensichtliche, wenn auch keine dauernden Erfolge erzielen, denn die Leukämie zu heilen, vermögen auch die Röntgenstrahlen nicht, wie sich leider herausgestellt hat. Die Röntgenstrahlen üben eine zerstörende Wirkung auf die Leukocyten aus, und zwar scheinen es in

erster Linie die Lymphocyten zu sein, die vernichtet werden. Die Zerstörung geht sowohl im strömenden Blute wie in den Blutbildungsorganen vor sich. Ob auch die roten Blutkörperchen geschädigt werden können, ist nach meiner Ansicht noch nicht genügend klargestellt, jedenfalls sind sie erheblich resistenter als die Leukocyten. Am besten sind die Erfolge bei der Behandlung der myeloiden Leukämie. Man pflegt bei dieser Affektion nur die Milz zu bestrahlen, und da dieses mächtig vergrößerte, in Myeloidgewebe umgewandelte Organ wohl Ursprungsstätte der großen Mehrzahl der im Blute kreisenden Leukocyten ist, so erreicht man durch Milzbestrahlung allein einen Rückgang der Leukocytenzahlen bis auf normale, ja subnormale Verhältnisse. Niemals aber wird das Blutbild auch qualitativ normal und stets bleiben, wie aus den bisher vorliegenden Beobachtungen hervorgeht, einige pathologische Elemente im Kreislauf und charakterisieren den Blutbefund immer noch als einen leukämischen. Ferner beobachtet man bei der Röntgenbehandlung oft einen ganz bedeutenden Rückgang der Milzschwellung. Leider hält dieser Zustand der Abnahme des Milztumors und Herabsetzung der Leukocytenzahl, mit dem stets eine beträchtliche Besserung des Allgemeinbefundes gepaart ist, nicht allzulange an, und früher oder später tritt ein Rezidiv auf. Auch diese Rezidive sind bisweilen wieder rückgängig zu machen, früher oder später kommt aber schließlich ein durch die Röntgenbestrahlung nicht mehr zu beeinflussendes Rezidiv vor, das dann zum Tode führt. Es gibt aber auch Fälle von gemischtzelliger Leukämie, in denen man weder einen nennenswerten Rückgang des Milztumors, noch der Leukocytenvermehrung erreichen kann, wo aber dennoch die Bestrahlung eine gute Wirkung auf das Allgemeinbefinden ausübt. Endlich aber gibt es leider auch ganz refraktäre Leukämien, in denen man weder das subjektive Befinden, noch den objektiven Organ- oder Blutbefund mit Röntgenstrahlen beeinflussen kann. Nicht ganz so gut wie bei den gemischtzelligen Leukämien sind die Erfolge bei den Lymphocytenleukämien. Bei ersteren läßt sich die Milz als Hauptentstehungsort der Leukocyten bequem bestrahlen, bei letzteren aber, wo die Bildungsstätten der vorzugsweise vermehrten Lymphocyten über den ganzen Körper verstreut sind, können naturgemäß die Röntgenstrahlen nicht ihre deletäre Wirkung in dem Maße entfalten. Jeder Beeinflussung unzugänglich endlich sind die akuten Leukämien. Wenn also auch nicht bei allen Leukämien durch die Anwendung der Röntgenstrahlen eine nennenswerte Beeinflussung erzielt werden kann, so ist doch wieder der Erfolg in anderen Fällen ein so hervorragend günstiger, daß man bei keiner leukämischen Erkrankung, welcher Art sie auch sei, einen Versuch mit der Röntgentherapie unterlassen sollte. Für die Technik der Röntgentherapie der Leukämien gibt *Levy-Dorn* (zitiert nach *Grawitz,* Hämatologie des praktischen Arztes, Leipzig 1907, Thieme) folgende Vorschrift: Die Entfernung der Röntgenröhre von der Haut beträgt je nach der Leistungsfähigkeit des Instrumentariums und dem Umfange der Bestrahlungsfläche 25—60 *cm.* Die Bestrahlungsfläche ist möglichst groß zu wählen, ihre Form ist am Rumpfe ebenso breit wie lang, an den Extremitäten länger als breit. Das Rohr steht über dem Schnittpunkte der Diagonalen, der Durchmesser des Bestrahlungsfeldes beträgt 20—30 *cm.* Die in jeder Sitzung verabfolgte Dosis beträgt etwa $^1/_7$ des zulässigen Maximums, das heißt erst die siebenfache Menge würde eine Dermatitis ersten Grades hervorrufen. Nach dem *Holz-*

*knecht*schen Chromoradiometer handelt es sich dabei um $\frac{4-5}{7}$ *Holzknecht*-sche Einheiten. Die Messung selbst kann jeder nach der ihm geläufigen Methode vornehmen. Maßgebend ist aber dafür die kürzeste Entfernung der Antikathode von der Haut. Die verabfolgten Strahlen sind mittelhart. Die Zahl der Sitzungen für jede bestrahlte Fläche übersteigt gewöhnlich nicht 6, und zwar meist jeden zweiten Tag mit je 10 Minuten Bestrahlungsdauer.

Nach einer zusammenfassenden Arbeit von *v. Decastello* und *Kienböck* über die Radiotherapie der Leukämien wird bei der myeloiden Leukämie etwa in 90% der Fälle, bei der lymphatischen in 70% Besserung erzielt. Nach meinen eigenen Erfahrungen scheint mir die Zahl der günstigen Beeinflussungen doch noch etwas geringer zu sein.

Einen guten und leicht orientierenden Einblick in die Einzelheiten der Röntgentherapie gewährt eine von den oben genannten Autoren in ihrer Arbeit zusammengestellte Tabelle, die ich hier wörtlich folgen lasse und die keines weiteren Kommentars bedarf:

	Ungefähre Dauer der Erkrankung vor Beginn der Behandlung	Dauer der Behandlung resp. Beobachtung	Bisherige Gesamtdauer der Erkrankung ungefähr	Erfolg der Behandlung
				Myeloide Leukämien
1	$\frac{1}{2}$ Jahr	1 Jahr 10 Monate	$2\frac{1}{2}$ Jahre	Durch $1\frac{1}{2}$ Jahre bester Erfolg, dann trotz Fortsetzung der Behandlung rasche zum Tode führende Verschlimmerung
2	1 Jahr	$2\frac{1}{2}$ Jahre	$3\frac{1}{2}$ Jahre	Durch fast 2 Jahre bester Erfolg, seither trotz Weiterbehandlung zunehmende Verschlimmerung
3	1 Jahr	$1\frac{1}{2}$ Jahre	$2\frac{1}{2}$ Jahre	Bester Erfolg bei 6monatlicher Behandlung. Rezidiv während 6monatlicher Unterbrechung. Neuerlich bedeutende Besserung nach Wiederaufnahme der Bestrahlungen
4	$1\frac{1}{2}$—2 Jahre	9 Monate	$2\frac{1}{2}$ Jahre	Nur geringe Beeinflussung. Bald Eintritt schwerer Verschlimmerung trotz Fortsetzung der Bestrahlung
5	$\frac{1}{2}$ Jahr	5 Monate	1 Jahr	Deutliche Besserung durch bisher fünfmonatliche Behandlung
6	?	10 Monate	?	Besserung durch 2monatliche Behandlung, Verschlechterung während 8monatlicher Unterbrechung. Neuerliche Besserung bei Wiederaufnahme.
7	1—2 Jahre	11 Monate	$2\frac{1}{2}$ Jahre	Besserung durch 3monatliche Behandlung. Verschlechterung während 7monatlicher Unterbrechung (bei anscheinend langer Nachwirkung der Therapie).
8	1 Jahr	$1\frac{3}{4}$	$2\frac{3}{4}$	(Mäßige Besserung durch 14monatliche Behandlung, Tod 7 Monate nach Unterbrechung der Bestrahlung).
9	3 Monate	$1\frac{3}{4}$ Jahre	2 Jahre	Mäßige Besserung durch 5monatliche Behandlung. Verschlechterung bei einjähriger Unterbrechung. Neuerliche Bestrahlung ohne wesentlichen Erfolg. Tod.
10	1 Jahr	3 Monate	$1\frac{1}{4}$ Jahre	Besserung durch bisher 3monatliche Behandlung

	Ungefähre Dauer der Erkrankung vor Beginn der Behandlung	Dauer der Behandlung resp. Beobachtung	Bisherige Gesamtdauer der Erkrankung ungefähr	Erfolg der Behandlung
		Lymphatische Leukämien		
11	$2^1/_2$ Jahre	$2^1/_2$ Jahre	5 Jahre	Bester Erfolg durch die $2^1/_2$ Jahre mit regelmäßigen Pausen fortgesetzte Behandlung. In den letzten Monaten leichte Verminderung der Erythrocyten
12	5 Jahre	1 Jahr	6 Jahre	Bedeutende Hebung des Kräftezustandes, geringe Neigung der Anämie zur Besserung
13	1 Jahr	5 Monate	$1^1/_2$ Jahre	Hebung des Kräftezustandes, Sistierung profuser Diarrhöen. Anämie wenig gebessert. Auftreten von Pleuritis
14	$3^1/_2$ Jahre	1 Jahr	$4^1/_2$ Jahre	Bedeutende Besserung durch 2monatliche Behandlung. Sehr lange Nachwirkung. Schließlich wieder Verschlimmerung
15	3 Monate	9 Monate	1 Jahr	Bisher sehr guter Erfolg
16	1 Jahr	10 Monate	2 Jahre	Besserung, Rezidiv nach Unterbrechung
17	5 Monate	2 Monate	7 Monate	Verkleinerung von Drüsen und Milz, jedoch sehr rasch fortschreitende schwere Anämie
18	6 Jahre	3 Wochen	6 Jahre	Keine Besserung im Zustand des bereits hochgradig entkräfteten, schwer anämischen Kranken (Komplikation mit Akromegalie). Exitus

Ebenso wie die Therapie in der letzten Zeit einen wesentlichen Fortschritt zu verzeichnen hat, haben sich auch unsere Kenntnisse von der Ätiologie dieser merkwürdigen Krankheit etwas vermehrt. Wiederholt hat man Traumen für die Entstehung der Krankheit verantwortlich gemacht, ohne daß ein strikter Beweis für den ursächlichen Zusammenhang zwischen Trauma und Leukämie bis jetzt geführt worden wäre, wenn auch in mehreren Fällen die Unfallgerichte einen Zusammenhang anerkannt haben. Einmal ist eine Leukämieendemie, 6 Fälle betreffend, die im Enzthal bei Pforzheim beobachtet wurde, von *Arnsperger* mitgeteilt worden. Auch ist einmal berichtet, daß der Pfleger eines Patienten mit akuter Leukämie selbst daran erkrankte.

Mehrere Autoren wollen Parasiten bei der Leukämie gefunden haben, die sie für die Erreger der Krankheit halten. So hat vor einigen Jahren *Löwitt* in einer aufsehenerregenden Monographie sogenannte Hämamöben ausführlich beschrieben und abgebildet, die er für die Erreger der Krankheit hält.

Proescher hat neuerdings behauptet, bei allen Leukämien Spirochäten gefunden zu haben. Die *Löwit*schen Angaben sind von vielen Autoren nachgeprüft worden, haben aber keine Bestätigung, sondern entschiedenen Widerspruch gefunden und dürfen wohl jetzt als abgetan gelten. Ich selbst habe wiederholt nach den *Pröscher*schen Spirochäten, auch im Dunkelfeld, gesucht, ohne sie jemals finden zu können.

Größte Beachtung dagegen verdienen die Mitteilungen zweier dänischer Forscher *Ellermann* und *Bang*, denen es gelungen ist, die Übertragbarkeit der Hühnerleukämie nachzuweisen. Es liegen schon eine Reihe von Beobachtungen über Leukämie bei Tieren vor; während man aber bisher nur versucht hat, und zwar vergeblich, die menschliche Leukämie auf Tiere zu übertragen, war bisher noch niemand auf den Gedanken gekommen, die Übertragung von Tier zu Tier vorzunehmen. Diese offenbar fruchtbare Idee haben nun zuerst *Ellermann* und *Bang* in die Wirklichkeit übertragen. Von einem Huhne, das eine der Lymphocytenleukämie des Menschen nahestehende Form der Leukämie hatte, stellten sie Kochsalzemulsionen von Milz, Leber und Knochenmark her und injizierten sie gesunden Hühnern intravenös. Von fünf geimpften Tieren der ersten Generation ergaben zwei ein positives Resultat, von sechs geimpften Tieren der zweiten Generation sechs, also 100% und von 11 der dritten sechs. Interessant ist nun, daß bei manchen Tieren nur eine Anämie entstand und man trotzdem nachher bei der Obduktion leukämische Organveränderungen fand. Daraus geht hervor, daß durch Übertragung einer Leukämie auch eine Pseudoleukämie entstehen kann, ein Beweis dafür, daß beide Affektionen im Grunde genommen identischer Natur sind, wofür ja auch die histologischen Befunde sprechen. Umgekehrt gelang es ihnen auch, durch Überimpfung von Material pseudoleukämischer Hühner echte Leukämien hervorzurufen. Die Hühnerleukämie läßt sich also, ähnlich wie es für Carcinom in der letzten Zeit nachgewiesen worden ist, auf Tiere der gleichen Spezies überimpfen und man könnte danach vermuten, daß die Übertragbarkeit der Krankheit ebenso wie beim Krebs auf einer Transplantation von Zellen beruht. Daß dem aber nicht so ist, konnten *Ellermann* und *Bang* dadurch nachweisen, daß sie auch durch Überimpfung filtrierten zellfreien Organsaftes leukämischer Tiere typische Leukämien hervorrufen konnten. Danach scheint also die Hühnerleukämie durch einen außerordentlich kleinen Erreger, der das Filter passiert, hervorgerufen zu werden. Inwieweit diese interessanten Befunde eine Bestätigung erfahren werden und ob sich überhaupt aus der Hühnerleukämie Rückschlüsse auf die menschliche Leukämie ziehen lassen, bleibt abzuwarten. Nachprüfungen der *Ellermann-Bang*schen Versuche durch *Martin Jacoby* und Verfasser haben zu einer völligen Bestätigung der Feststellungen dieser Autoren geführt. Wir konnten bisher die Hühnerleukämie bis zur fünften Generation übertragen.

V. Über Pseudoleukämie und verwandte Zustände.

Mit der Bezeichnung „Pseudoleukämie" werden eine ganze Reihe in ihrem Wesen durchaus verschiedenartiger Krankheitszustände belegt, die mit der Leukämie nichts weiter zu tun haben, als daß gewisse, grob klinisch nachweisbare Organveränderungen, die aber anatomisch ganz anderer Natur sein können, mit denen bei der Leukämie Ähnlichkeit haben. So sind im Laufe der letzten Jahrzehnte die mannigfachsten Affektionen als pseudoleukämische aufgefaßt worden und erst in der letzten Zeit ist eine gewisse Klärung durchgedrungen. Es stehen sich zurzeit bezüglich Nomenklatur zwei Anschauungen gegenüber: die weitaus größte Mehrzahl der speziellen Hämatologen bezeichnet seit *Cohnheim* und *Ehrlich* als Pseudoleuk-

ämien solche Affektionen, bei welchen ohne leukämischen Blutbefund doch die Blutbildungsapparate und vielfach auch andere Organe die gleichen histologischen Veränderungen aufweisen, wie bei echten Leukämien. Alle anderen Erkrankungen, welche wegen vorhandener Drüsen- oder Milzschwellungen zunächst auch den Eindruck einer leukämischen Erkrankung machen, in Wahrheit aber histologisch eine ganz andere Struktur zeigen und durch Tuberkulose, Syphilis etc. hervorgerufen sind oder auf echter Geschwulstbildung beruhen, werden als das bezeichnet, was sie wirklich sind, also als Tuberkulose, syphilitische Affektionen etc. des lymphatischen Apparates, als Splenomegalien usw. Andere Autoren dagegen bezeichnen gerade diese letztgenannten, nicht leukämischen Affektionen summarisch als Pseudoleukämien, im Gegensatz dazu aber die Pseudoleukämien *Ehrlichs* und der anderen hämatologischen Spezialforscher als latente Leukämien, Kryptoleukämien oder wohl auch als Aleukämien. Obwohl diese letztgenannte Nomenklatur logisch und etymologisch die richtigere ist, hat sich doch die erstere so eingebürgert, daß es vor der Hand nicht zweckmäßig erscheint, sie aufzugeben, und wir wollen sie daher für unsere folgenden Auseinandersetzungen adoptieren.

Pseudoleukämien nennen wir Leukämien, bei denen es aus leider zurzeit noch immer nicht erforschten Ursachen nicht zu einem leukämischen oder wenigstens ausgesprochen leukämischen Blutbefund kommt, obwohl die histologischen Alterationen der Blutbildungsapparate und der übrigen Organe des Organismus völlig denen der wirklichen Leukämien gleichen. Mit diesen Zuständen, die also, wie gesagt, von anderen Autoren als latente Leukämien bezeichnet werden, wollen wir uns zunächst beschäftigen.

Die bei weitem häufigste und bis vor kurzem noch allein anerkannte und auch am besten erforschte Form der Pseudoleukämie ist die lymphadenoide, welche der Lymphocytenleukämie entspricht und eigentlich auch nichts anderes als eine Lymphocytenleukämie vorstellt, bei der aber keine absolute Vermehrung der Lymphocyten im strömenden Blut vorhanden ist. Ebenso wie die Lymphocytenleukämie ist auch die lymphadenoide Pseudoleukämie eine Systemerkrankung des ganzen lymphatischen Apparates. Wir finden bei derselben auf Lymphocytenproliferation beruhende Wucherungen und Schwellungen, nicht nur der Lymphdrüsen und follikulären Einrichtungen des Organismus, der Milz, der Thymus und des Knochenmarkes, sondern auch Lymphocytenherde in allen möglichen anderen Organen. *Ribbert* hat vor Jahren die Theorie aufgestellt, daß überall im Organismus verstreut kleinste Lymphfollikel existieren, die bei diesen pseudoleukämischen Erkrankungen hyperplasieren. Die wirkliche Präexistenz derartiger Einrichtungen ist später bestritten worden und man hat behauptet, daß gewisse Elemente des Bindegewebes, insbesondere die perivaskulären Zellen, vielleicht auch die überall im Körper vorhandenen Wanderzellen, die ja lymphocytenähnliche Elemente sind, die Eigenschaft besitzen, unter der Einwirkung eines adäquaten Reizes Lymphocyten produzieren zu können. Ganz entschieden ist diese histogenetische Streitfrage noch keineswegs. Wie dem aber auch sein mag, wir finden jedenfalls bei der lymphadenoiden Pseudoleukämie in allen möglichen Organen, insbesondere in der Leber und in der Niere, aber auch in der Haut, im Augenhintergrund, im Zentralnervensystem etc. Lymphocytenherde, die zweifellos einer autochthonen Bil-

dung an Ort und Stelle ihre Entstehung verdanken. Eine metastatische Genese derselben, an die man wohl früher eine Zeit lang dachte, ist ganz ausgeschlossen, da ja doch keine Vermehrung der Lymphocyten im Blute zu bestehen braucht.

Die Verbreitung und der Umfang dieser Lymphocytenwucherungen im Körper ist nun eine äußerst mannigfaltige. In den am längsten bekannten, sozusagen klassischen Fällen sind es vornehmlich die Lymphdrüsen, die vorzugsweise affiziert sind und oft zu enormen Tumoren sich umgebildet haben. In anderen Fällen wieder ist vornehmlich die Milz affiziert, und derartige Erkrankungsformen sind es, die man früher vielfach mit dem Namen Anaemia splenica bezeichnet hat, ein Name, der am besten ganz aus der Pathologie verschwinden sollte, da auch nicht pseudoleukämische Schwellungen der Milz ähnliche Symptomenkomplexe erzeugen und der Begriff der Anaemia splenica deshalb nur Verwirrung anrichten kann. Es gibt auch Pseudoleukämien, in denen lediglich die inneren Lymphdrüsen, namentlich die der Bauchhöhle allein, eventuell zusammen mit den lymphatischen Darmapparaten schwellen. Man kennt auch Pseudoleukämien, die vorzugsweise die Haut befallen (Lymphodermia cutis) und solche, die vornehmlich am lymphatischen Rachenring eventuell im Verein mit den Drüsen in der Nachbarschaft des Halses kombiniert sind. Den mannigfachsten Variationen unterliegt auch in dieser Richtung das Knochenmark.

Im allgemeinen hat es sich herausgestellt, daß dann, wenn vorzugsweise auch nur bestimmte lymphatische Apparate des Körpers befallen sind, doch auch alle übrigen Organe die charakteristischen Veränderungen aufweisen, wenn man dieselben auch vielfach nur mikroskopisch und oft nach langem Suchen nachzuweisen imstande ist. Doch gibt es hiervon Ausnahmen. Die lymphatischen Myelome des Knochenmarkes muß man wohl auch auf Grund ihrer Struktur zu den Pseudoleukämien rechnen. Bei dieser seltenen Krankheit, die in der Mehrzahl aller bisher beschriebenen Fälle bekanntlich mit dem Auftreten des *Benze-Jones*schen Eiweißkörpers im Urin einhergeht, findet man nämlich im Knochenmark scharf umgrenzte geschwulstähnliche knötchenförmige Wucherungen, die aus Lymphocyten, in manchen seltenen Fällen auch aus den mit den Lymphocyten genetisch eng verwandten Plasmazellen bestehen. Charakteristisch für diese eigentümliche Knochenmarkskrankheit soll es nun sein, daß alle übrigen Organe frei sind, eine neuerdings wieder bestrittene Behauptung. Eine zweite Ausnahme ist die symmetrische Schwellung der Speichel- und Tränendrüsen, die sog. *Mikulicz*sche Krankheit, eine sehr seltene Affektion, bei welcher eine Lymphocyteninfiltration der genannten Organe besteht, die nach den vorliegenden Beschreibungen der pseudoleukämischen durchaus gleicht, während andere Organe dann frei zu sein scheinen. Ein abschließendes Urteil über diese seltene Affektion läßt sich allerdings auf Grund des bisher vorliegenden spärlichen Materiales noch nicht fällen; sie sei hier nur kurz erwähnt.

Rein histologisch hat überhaupt die lymphadenoide Pseudoleukämie mit Zuständen Verwandtschaft, die ätiologisch sicher ganz anderer und vor allem harmloserer Natur sind. Hier sind in erster Linie die namentlich im Kindesalter überaus häufigen und im großen und ganzen doch unschuldigen Hyperplasien der Rachen- und Gaumenmandeln zu nennen.

Obwohl dieselben nach den Befunden *Scheiers* zu einer relativen Lymphocytose im Blute führen, die nach ihrer operativen Entfernung wieder schwindet, pflegen sie doch auch, wenn sie nicht operativ entfernt werden, niemals zu einer universellen Lymphomatose zu führen, sondern bilden sich meistens allmählich zurück. Und doch gleichen diese hyperplastischen Tonsillen histologisch im wesentlichen durchaus den pseudoleukämischen Veränderungen. Das Gleiche gilt auch für die sogenannte lymphatische Konstitution, die ja im Kindesalter so häufig ist und als eine universelle Erkrankung des lymphatischen Apparates angesehen werden muß, aber doch keine Pseudoleukämie ist. Weitere Forschungen werden hier hoffentlich bald Aufklärungen bringen.

Was den Blutbefund bei der Pseudoleukämie betrifft, so ist es ganz sicher, daß es viele Fälle gibt, in welchen derselbe lange Zeit hindurch, abgesehen von einer ganz leichten Anämie, ein völlig normaler bleibt, und daß insbesondere das prozentuale Verhältnis der einzelnen Leukocytenformen keine Verschiebungen zu erfahren braucht. Meistens pflegt sich allerdings in dieser Beziehung nach längerem Bestehen insofern eine Veränderung einzustellen, als sich eine relative Lymphocytose entwickelt, wie zuerst von *Ehrlich* und *Pinkus* festgestellt worden ist. Endlich gibt es Fälle, welche, was früher bestritten wurde, schließlich in eine echte Lymphocytenleukämie übergehen. Bisweilen ist die Überschwemmung des Blutes mit Lymphocyten eine terminale, kurz vor dem Tode eintretende Erscheinung. Namentlich auch solche Fälle sind es, welche für die Wesensgleichheit der Lymphocyten-Pseudoleukämie und Leukämie ein beredtes Zeugnis ablegen. Besonders interessant und wichtig ist es, daß nach Feststellungen *Stanislaus Kleins* dasselbe Individuum bald das Blutbild der echten Lymphocytenleukämie, bald das der Pseudoleukämie mit oder sogar ohne relative Lymphocytose darbieten kann. Die relative Vermehrung der Lymphocyten betrifft gewöhnlich die kleinen Lymphocyten, mir sind indessen auch Fälle bekannt, wo man ausschließlich große Lymphocyten finden konnte. Von der Größe der vorhandenen Tumoren hängt der Blutbefund keineswegs ab. Aus dieser Schilderung geht schon hervor, daß die Diagnose Pseudoleukämie unter Umständen recht schwierig sein kann. Leicht und wohl immer eindeutig ist sie dort, wo eine relative Lymphocytose besteht. Fehlt letztere aber, wie das gar nicht so selten der Fall ist, so können auch alle möglichen anderen, durchaus nicht leukämischen Erkrankungen vorliegen, die leider, wie wir später noch ausführlich sehen werden, durchaus keinen charakteristischen Blutbefund haben. Für Pseudoleukämie spricht im allgemeinen eine gewisse Weichheit der Drüsenschwellungen; will man aber in solchen Fällen sicher gehen, so ist es notwendig, eine Probeexcision zu machen und eine histologische Untersuchung anzustellen.

Die Therapie der echten lymphadenoiden Pseudoleukämie ist natürlich durchaus identisch mit der der Lymphocytenleukämie. Von neueren therapeutischen Maßnahmen ist hier in erster Linie die Behandlung mit Röntgenstrahlen zu nennen, die natürlich niemals Heilung, sondern nur lokale Verkleinerung der Geschwülste und eventuell mit den bekannten anderen, meist tonisierenden Medikationen, insbesondere der Arsenbehandlung, vorübergehende Besserung des Allgemeinbefindens herbeiführen kann.

Da die pseudoleukämischen Tumoren unter Umständen durch die Art ihres Sitzes sehr unangenehme Druckwirkungen auf lebenswichtige und funktionell bedeutungsvolle Organe ausüben können, so kommt eventuell bisweilen auch ihre operative Entfernung in Frage. In Fällen, wo besonders der lymphatische Rachenring ergriffen ist, und wo man häufiger Schwerhörigkeit und Verlegung der Nasenatmung beobachtet, hat sich wiederholt die nach einer besonderen Methode anzuwendende lokale Röntgenbestrahlung mit sinnreich erdachten Instrumenten gut, wenn auch meist nur vorübergehend, bewährt.

Bezüglich des Verlaufes der Pseudoleukämie muß ich noch hinzufügen, daß derselbe bekanntlich ein durchaus chronischer ist, indessen sind neuerdings auch wiederholt Fälle von akuter Pseudoleukämie beschrieben worden.

Die gewöhnlichen pseudoleukämischen Tumoren, so deletär sie schließlich auch auf den Gesamtorganismus wirken, sind doch anatomisch durchaus gutartige Bildungen. Sie sind leicht verschieblich und zeigen niemals ein aggressives Wachstum. Sie zerstören nicht benachbarte Organe und wuchern nicht in die Gefäße hinein. Indessen kommt es gar nicht so selten vor, daß sie auch anatomisch maligne werden und den Charakter von Sarkomen annehmen. Man nennt sie dann Lymphosarkome. Benigne, lokale Lymphome sind nach allgemeinen Erfahrungen außerordentlich seltene Bildungen, abgesehen von den Gaumen- und Rachenmandelhyperplasien. Viel häufiger aber sind die lokalen Lymphosarkome, die mit Vorliebe vom Rachenring oder den Halsdrüsen ihren Ursprung nehmen. Sie sind es besonders, die die lebenswichtigen Gefäße und Nerven am Halse komprimieren, die Nasen- und Rachenatmung verlegen und durch Umwucherung der Mündungen der Eustachischen Röhre das Gehör schwer schädigen. Wenn in diesen Fällen nicht frühzeitig operiert wird, so bleibt schließlich nur noch die Röntgentherapie übrig, die allerdings in verschiedenen Fällen streng lokal begrenzter Lymphosarkome angeblich Heilung herbeigeführt haben soll. Leider aber gibt es noch genug Fälle, die sich völlig refraktär verhalten.

Während sich diese Lymphosarkome von der Pseudoleukämie insofern unterscheiden, als sie lokal begrenzte pathologische Bildungen sind, gibt es auch eine der Pseudoleukämie entsprechende Systemerkrankung dieser Art, die Lymphosarkomatose, eine lymphadenoide Pseudoleukämie, deren am ganzen Körper verbreitete Produkte überall aggressives Wachstum dokumentieren. Wie in der Vorlesung über Leukämie bereits erwähnt, können auch diese Lymphosarkomatosen zu einem leukämischen Blutbefund führen, und man nennt sie dann nach dem Vorschlag von *Sternberg* Leukosarkomatosen. Es sei noch besonders darauf aufmerksam gemacht, daß die beim Lymphosarkom und der Lymphosarkomatose gewucherten Zellformen durchaus echte Lymphocyten sind, die denen der lymphatischen Pseudoleukämie völlig gleichen, wenn auch hier und da atypische Zellformen gefunden werden können.

Worauf es beruht, daß bei den pseudoleukämischen Erkrankungen keine Ausschwemmung der gewucherten Lymphocyten ins Blut stattfindet, wie bei der Leukämie, wissen wir nicht. Von *Neumann* und später von *Pappenheim* ist behauptet worden, daß es auf das Ergriffen- oder Nichtergriffensein des Knochenmarkes ankomme; andere Autoren rekurrieren

wieder auf den Ausschwemmungsmechanismus der Blutbildungsorgane, der bei Leukämie ein anderer sei wie bei Pseudoleukämie, ohne daß aber damit unser Wissen einen Schritt weiter gekommen wäre.

Die Existenz von myeloiden Pseudoleukämien ist lange Zeit bestritten worden. *Pappenheim* hat die myeloiden Myelome als myeloide Pseudoleukämien bezeichnet.

Es sind aber in der letzten Zeit eine ganze Reihe von eigentümlichen Krankheitsbildern unter den verschiedensten Benennungen, wie „atypische Leukämien", „Anaemia splenica mit Myelocyten", „Leukanämien" etc. bekannt geworden, die zum Teil wegen ihres submyelämischen Blutbefundes, insbesondere wegen des Fehlens einer Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl durchaus den lymphadenoiden Pseudoleukämien mit relativer Lymphocytose in Parallele zu setzen sind. Selbst Fälle mit leukämischen Organveränderungen und nicht im mindesten an Leukämie erinnerndem Blutbefund sind bekannt geworden.

In allen hierher gehörigen Beobachtungen war die Zahl der weißen Blutkörperchen gar nicht oder nur wenig vermehrt, bisweilen sogar subnormal. In qualitativer Hinsicht war das Mischungsverhältnis der Leukocyten insofern verändert, als ziemlich hohe Myelocytenwerte festgestellt wurden. Die Untersuchung der Blutbildungsorgane ergab hochgradige myeloide Metaplasie, sowie das Vorhandensein von myeloiden Herden in anderen Organen. In einer Beziehung allerdings zeigen diese Fälle eine Sonderheit, insofern nämlich, als sie alle mit ziemlich schweren Anämien kompliziert waren, die vielfach direkt den Charakter der perniziösen Anämie zeigten. Woher es kommt, daß gerade die myeloiden Pseudoleukämien im Gegensatz zu den lymphadenoiden Formen zu so hochgradigen Anämien führen, läßt sich zur Zeit nicht sagen. Daß die Diagnose derartiger Fälle unter Umständen äußerst schwierig sein kann, lehrt eine kürzlich von mir selbst gemachte Beobachtung. Bei einer 64 Jahre alten Frau bestand ein kolossaler Milztumor, eine mittelschwere Anämie, aber kein leukämischer Blutbefund. Der Fall glich in seinem ganzen Symptomenkomplex durchaus der *Banti*schen Krankheit und so wurde deshalb die Milzexstirpation vorgenommen, ein Eingriff, dem bald der Tod folgte. Die Sektion ergab die Aufklärung, da sich ausgesprochene leukämische Organveränderungen feststellen ließen und die Exstirpation der leukämischen Milz, wie bekannt, fast immer zum Tode führt. Hier hatte also eine ganz echte myeloide Pseudoleukämie vorgelegen, deren Diagnose im Leben wegen des in keiner Weise an Leukämie erinnernden Blutbefundes unmöglich gewesen war und in ähnlichen Fällen auch in Zukunft unmöglich sein wird. Vielleicht kann hier eine explorative Milzpunktion in späteren ähnlichen Fällen Aufklärung schaffen. Ergibt dieselbe das Vorhandensein einer myeloiden Umwandlung, was ja an den vorhandenen Zellformen gleich zu konstatieren ist, so muß an eine leukämische, beziehungsweise pseudoleukämische Erkrankung gedacht werden. Bei den großen Schwierigkeiten, welche für die Diagnose der *Banti*schen Krankheit aus dem klinischen Symptomenkomplex und dem Blutbefunde bestehen, sollte man in jedem derartigen Fall ohne vorausgegangene Milzpunktion keine abschließende Diagnose stellen und vor allem keinen operativen Eingriff machen.

Wir haben somit die pseudoleukämischen Erkrankungen, die in Wirklichkeit latent leukämische Affektionen sind, besprochen und wenden uns

nunmehr, nachdem wir noch kurz erwähnt haben, daß auch eine chloromatöse Form der Pseudoleukämie besteht, einer Gruppe der verschiedenartigsten Affektionen zu, die miteinander nichts weiter gemein haben, als daß sie äußerlich den Leukämien gleichen, insbesondere bezüglich der grob anatomischen Organveränderungen, während in Wirklichkeit aber ganz andere histologische und ätiologische Faktoren ihre Grundlagen bilden.

Wenden wir uns zunächst der kurz vorher erwähnten *Banti*schen Krankheit zu, einer Affektion, über deren Existenzberechtigung außerordentlich viel gestritten worden ist, und die als selbständiges Krankheitsbild bis in die neueste Zeit hinein von manchen Autoren nicht anerkannt wird. Die *Banti*sche Krankheit beginnt mit einer Schwellung der Milz, zu der sich im Laufe der Jahre eine allmählich zunehmende Anämie hinzugesellt, später entwickelt sich dann eine Lebercirrhose, er tritt Ascites auf und unter zunehmender Kachexie erfolgt der Tod. Da Exstirpation der Milz in solchen Fällen wiederholt Heilung herbeigeführt hat, so ist die Ansicht ausgesprochen worden, daß in diesem Organ die eigentliche anämisierende Noxe lokalisiert ist, die von hier aus das Blut beziehungsweise den Blutbildungsapparat schädigt und deren Entfernung aus dem Körper die Krankheit beseitigt. Nach der Beschreibung *Bantis* werden vorzugsweise junge Leute und Erwachsene befallen. In der Ätiologie spielen Malaria, Syphilis, Infektionskrankheiten, akute oder chronische Vergiftungen, Alkoholismus, Diätfehler und Verdauungsstörungen keine Rolle. Die Krankheit verläuft in drei Stadien, einem anämischen, dem Übergangsstadium und dem ascitischen Stadium. Zuerst entsteht die Vergrößerung der Milz, die langsam fortschreitet, und ein Volumen wie die leukämische Milz erreichen kann. Danach erst entwickelt sich die Anämie, welche eine dem Grade derselben entsprechende Verminderung der roten Zellen und des Hämoglobins erkennen läßt. Kernhaltige rote Blutkörperchen fehlen immer, es besteht nur Poikilocytose und Mikrocytose. Die Leukocytenzahl ist normal, es fehlt jede Leukocytose und auch das Verhältnis zwischen den verschiedenen Leukocytenformen weicht nicht von der Norm ab. Später kann die Leber etwas groß erscheinen. Bisweilen treten Fieberanfälle ein. Das anämische Stadium dauert 3—5, ja 10—11 Jahre. Arsen bringt oft vorübergehende Besserung, ohne daß sich die Milzvergrößerung ändert. Im Übergangsstadium tritt Urobilin und bisweilen etwas Gallenpigment im Urin auf. Haut und Schleimhäute werden ikterisch, Magen- und Darmfunktionen sind gestört. Nach wenigen Monaten geht dieses Stadium in das ascitische über. Dabei werden dann die Symptome der Anämie stärker, ohne daß sich bezüglich des Verhaltens der Leukocyten irgend eine Änderung einstellt. Nach 5—7 Monaten, spätestens nach einem Jahr tritt der Tod ein. Die pathologisch-anatomische Untersuchung ergab in den von *Banti* selbst beschriebenen Fällen, daß die 1—1·5 *kg* schwere Milz auf dem Schnitt ein dunkelrotes, von weißlichen Streifen durchzogenes Parenchym zeigt, und daß man bisweilen weißliche und harte Knötchen sieht, die den Follikeln entsprechen. Im anämischen Stadium ist die Leber noch nicht untersucht worden, im ascitischen hat sie alle Merkmale der *Laënnec*schen atrophischen Cirrhose. In der Milzvene und in der Pfortader ist die Intima mit derben Plättchen bedeckt, die alle Merkmale der atheromatösen und sklerotischen Platten der Aorta aufweisen. Das Knochenmark ist rötlich,

in der Milz findet man keine kernhaltigen roten Blutkörperchen, die Follikel sind zum Teil in Bindegewebe umgewandelt und das Netzwerk der Pulpa ist stärker als unter normalen Umständen. Diesen Zustand der Milz bezeichnet *Banti* als Fibroadenie. *Senator*, der sich in Deutschland besonders um das Studium der *Banti*schen Krankheit verdient gemacht hat, rechnet auch solche Fälle hierher, die nicht mit ausgesprochener Lebercirrhose verlaufen. Im Gegensatz zu *Banti* glaubt er, daß der Blutbefund bis zu einem gewissen Grade doch charakteristisch ist, und besonders macht er auf das häufige Vorkommen einer Leukopenie mit oder ohne relative Lymphocytose aufmerksam. Die Durchsicht der Literatur der letzten Jahre über *Banti* zeigt indessen, daß dem Blutbefund eine absolute pathognomonische Bedeutung nicht zukommt. Zwar wird tatsächlich überaus häufig das Vorhandensein einer Leukopenie erwähnt, in einer ganzen Reihe von Fällen aber, darunter auch solchen, die durch Obduktion oder Operation auch histologisch sichergestellt sind, sind normale oder sogar übernormale Leukocytenzahlen beobachtet worden. Auch das Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen, sowohl von Normo- wie Megaloblasten, ist erwähnt.

Daß eine gewöhnliche Lebercirrhose, bei welcher bisweilen auch große Milztumoren vorkommen, mit *Banti* verwechselt werden kann, ist nach dem Vorhergesagten klar, wenn man nicht die Entwicklung der Krankheit beobachtet hat, die nach der Schilderung *Bantis* bei beiden Affektionen durchaus verschieden ist. Von besonderem Interesse ist es aber zu wissen, daß es Erkrankungen gibt, die klinisch absolut der echten *Banti*schen Krankheit gleichen, auch mit Leukopenie einhergehen können, und doch, wie verschiedene Sektionsbefunde gezeigt haben, ganz anderer Natur sind und auf hereditärer Lues beruhen. Ich selbst habe Gelegenheit gehabt, zwei derartige Fälle im Leben zu beobachten und nach dem Tode histologisch untersuchen zu können. Die richtige Diagnose der *Banti*schen Krankheit ist wegen des glänzenden Erfolges der Therapie überaus wichtig, wie aus dem eben Gesagten aber hervorgeht, gegenüber gewissen Formen von hereditärer Lues und manchen Arten von Lebercirrhose kaum mit Sicherheit möglich. In praxi dürfte sich die Sache aber nicht so schwierig gestalten, und wenn wirklich einmal irrtümlicherweise in einem derartigen Falle die Milz exstirpiert werden sollte, so wäre das kaum ein Unglück. Nur gegenüber der Leukämie beziehungsweise der Pseudoleukämie mit Milztumor ist die Differentialdiagnose von einschneidendster Bedeutung, da die Exstirpation einer leukämischen Milz ein fast stets tödlicher Eingriff ist. Wie oben gezeigt worden ist, kann gelegentlich eine myeloide Pseudoleukämie ohne leukämischen Blutbefund einhergehen, und da man mithin in jedem Falle von *Banti* auf das Vorliegen einer derartigen Erkrankung gefaßt sein muß, sollte man nie ohne vorangegangene explorative Milzpunktion einen chirurgischen Eingriff wagen. Man kann nämlich durch dieselbe das Vorhandensein einer myeloiden Umwandlung feststellen und somit die etwaige leukämische Natur der Krankheit eruieren.

Während die *Banti*sche Krankheit, wie aus den bisher mitgeteilten Befunden hervorgeht, niemals oder nur in ganz unbedeutendem Grade die Lymphdrüsen affiziert, wenden wir uns jetzt einer Reihe von Erkrankungen zu, bei denen Schwellungen der Lymphdrüsen oft ganz erheblichen Umfanges im Vordergrund des ganzen Symptomenkomplexes stehen. Milz,

Knochenmark und andere Organe können dabei auch befallen sein, sind es aber meist nur in geringerem Maße.

Hier ist in erster Linie die Tuberkulose des lymphatischen Apparates zu nennen, die in ihrem klinischen Bilde oft ganz der echten lymphadenoiden Pseudoleukämie gleichen kann. Wir meinen hier nicht diejenigen Fälle, bei denen es zur Erweichung der Drüsen kommt und die dann natürlich sehr leicht als Tuberkulose erkannt werden können, sondern haben Erkrankungen im Auge, bei denen jahrelang mächtige lokale oder universelle Lymphdrüsenschwellungen, bisweilen auch Milzschwellungen bestehen, ohne daß es jemals zur Entstehung von Erweichungen und Durchbrüchen nach außen kommt. Solche Individuen brauchen auch sonst keinerlei Symptome von Tuberkulose zu zeigen und haben auch bisweilen wirklich in keinem anderen Organ tuberkulöse Prozesse. Die Diagnose solcher Fälle, in denen es sich also um eine tuberkulöse Systemerkrankung des ganzen lymphatischen Apparates handelt, ist nur möglich durch anatomische Untersuchung excidierter Drüsen. Eventuell kann auch in solchen Fällen der positive Ausfall einer Drüsenpunktion durch den Nachweis der Tuberkelbazillen ohne Probeexcision die Diagnose aufklären. Indessen ist es gerade bei derartigen Drüsen oft kaum möglich, überhaupt Lymphdrüsensaft zu aspirieren. Natürlich beweist der negative Ausfall einer Drüsenpunktion nichts, da man ja zufällig an eine noch gesunde Partie geraten sein kann. Daß auch die Tuberkulose der Milz bisweilen sehr erhebliche Schwellungen des Organes hervorrufen kann, sei hier nur nebenbei erwähnt.

Eine Affektion ganz anderer Art ist dagegen das von *Benda* als malignes Granulom bezeichnete Krankheitsbild, das einige andere Autoren auch mit dem Namen der *Hodgkin*schen Krankheit bezeichnet haben, eine Benennung, die aber am besten ganz fallen gelassen wird, da sie nur Verwirrung stiftet, weil ja auch die echte lymphadenoide Pseudoleukämie von mancher Seite ebenso bezeichnet worden ist. Eine wissenschaftliche Grundlage im modernen Sinne ist für das maligne Granulom erst durch die Untersuchungen *Paltaufs* und *Sternbergs* geschaffen worden. Nach *Sternberg* handelt es sich dabei um eine eigenartige Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Er beschreibt die Veränderungen der Lymphdrüsen in folgender Weise: Man findet in ihnen einen Reichtum an eigentümlichen großen ein- und mehrkernigen Zellen mit reichlichem Protoplasma und großen runden oder eingebuchteten und gelappten Kernen, die sehr an Geschwulstzellen erinnern. Zwischen ihnen und gewöhnlichen Endothelzellen der Kapillaren lassen sich alle möglichen Übergangsformen finden; man sieht ferner nekrotische Herde, neben ihnen aber auch fast in allen untersuchten Fällen typische Verkäsungen zum Teil mit *Langhans*schen Riesenzellen. In der Mehrzahl der Fälle fand *Sternberg* Tuberkelbazillen. Diese Befunde *Sternbergs* sind aber von einigen Nachuntersuchern insofern nicht ganz bestätigt worden, als die tuberkulöse Ätiologie bestritten wurde. Ich selbst verfüge über eine Reihe von Fällen, in welchen sich weder im histologischen Bilde, noch im Meerschweinchenversuch irgend ein Anhaltspunkt für Tuberkulose finden ließ. Nach *Benda* können verschiedene Infektionserreger die Krankheit erzeugen, der Tuberkelbacillus scheint aber in der Ätiologie eine hervorragende Bedeutung zu spielen. Auch in der Milz, der Leber, dem Knochenmark und anderen Organen findet man die gleichen Veränderungen und auch ein Fall mit multiplen Tumoren der

Haut von gleicher Struktur ist bekannt geworden. Es handelt sich also auch um eine universelle Systemerkrankung, die übrigens auch anatomisch wie die echten Leukämien und Pseudoleukämien maligne werden kann. Über den klinischen Verlauf ist zu bemerken, daß die Erkrankung meist mit einer Schwellung der Lymphdrüsen am Halse beginnt und daß dann erst allmählich die übrigen Regionen und eventuell auch innere Organe, wie Milz, Leber und Knochenmark, befallen werden. Es stellt sich eine Anämie ein, die selten höhere Grade erreicht und manchmal mit einer neutrophilen Leukocytose einhergeht. Die Krankheit kann sich über Jahre erstrecken und führt unter zunehmender Kachexie zum Tode, kann aber auch einen recht akuten Verlauf nehmen, der sich in einem von mir bei einem 61jährigen Manne beobachteten Falle auf nur 6 Wochen erstreckte. Die Therapie ist dieser Erkrankung gegenüber, wie es scheint, ganz machtlos und nur in beginnenden Fällen könnte man von einem chirurgischen Eingriff sich Erfolg versprechen. Ob die Röntgenstrahlen auf das maligne Granulom einen Einfluß haben, ist bisher noch nicht sichergestellt, jedenfalls ist aber diese Therapie stets zu versuchen. *

---

* Anmerkung bei der Korrektur: In der jüngst gegründeten Berliner hämatologischen Gesellschaft wurde vor kurzem das Kapitel „Pseudoleukämie“ besprochen. Die Mehrzahl der anwesenden Fachgenossen waren der Ansicht, daß man in Zukunft die Bezeichnung „Pseudoleukämie“ ganz vermeiden solle und daß es wünschenswert wäre, die einzelnen Affektionen nach ihrer histologischen Struktur zu benennen. „Pseudoleukämie“ im *Cohnheim*schen Sinne ist durch Aleukämie (lymphadenoide oder myeloide Form) zu ersetzen.

Tafelerklärung.

Tafel I.

Frisches Blutpräparat einer leichten sekundären Anämie. Vitale Brillantkresylblaufärbung. Zahlreiche blaugefärbte Blutplättchen zum Teil mit zentralem kernähnlichen und peripherem protoplasmatischen Anteil. Man sieht deutlich die geldrollenförmige Anordnung der roten Blutkörperchen.

Tafel II.

Die wichtigsten roten und weißen Zellen. Giemsafärbung. Fig. 1. Normaler Erythrocyt. Fig. 2. Polychromatophile Pessarform, großes Exemplar. Fig. 3. Stark hämoglobinhaltiger Megalocyt einer perniciösen Anämie. Fig. 4. Mikrocyt. Fig. 5. Normoblast. Fig. 6. Megaloblast mit polychromatophilem Protoplasma. Fig. 7. Neutrophiler polymorphkerniger Leukocyt. Fig. 8. Eosinophiler Leukocyt. Fig. 9. Kleiner Lymphocyt. Fig. 10. Großer Lymphocyt. Fig. 11. Neutrophiler Myelocyt, sehr großes Exemplar (die Granula sind in der Reproduktion etwas zu rot geraten und sind violett zu denken). Fig. 12. Große Mononukleäre. Fig. 13. Mastzelle. Fig. 14. Plasmazelle.

Tafel III.

Blut einer schweren sekundären Anämie. Man sieht ziemlich zahlreiche polychromatophile rote Blutkörperchen und viel Blutplättchen sowie einen Normoblasten. Giemsafärbung.

Tafel IV.

Neutrophile Leukocytose. Im Gesichtsfeld sind neben den roten Blutkörperchen nur polymorphkernige neutrophile Leukocyten und oben links eine große mononukleäre Zelle zu sehen.

Tafel V.

Perniciöse Anämie. Giemsafärbung. Unten ein Megaloblast, in der Mitte ein Megaloblast in Teilung. Viel hämoglobinreiche Megalocyten, ferner Mikro- und Poikilocyten.

Tafel VI.

Myeloide Leukämie. Färbung nach *May-Grünwald*. Viel Myelocyten, eosinophile Zellen und Mastzellen (die Zellen mit blauen Körnchen). In der Mitte ein Normoblast.

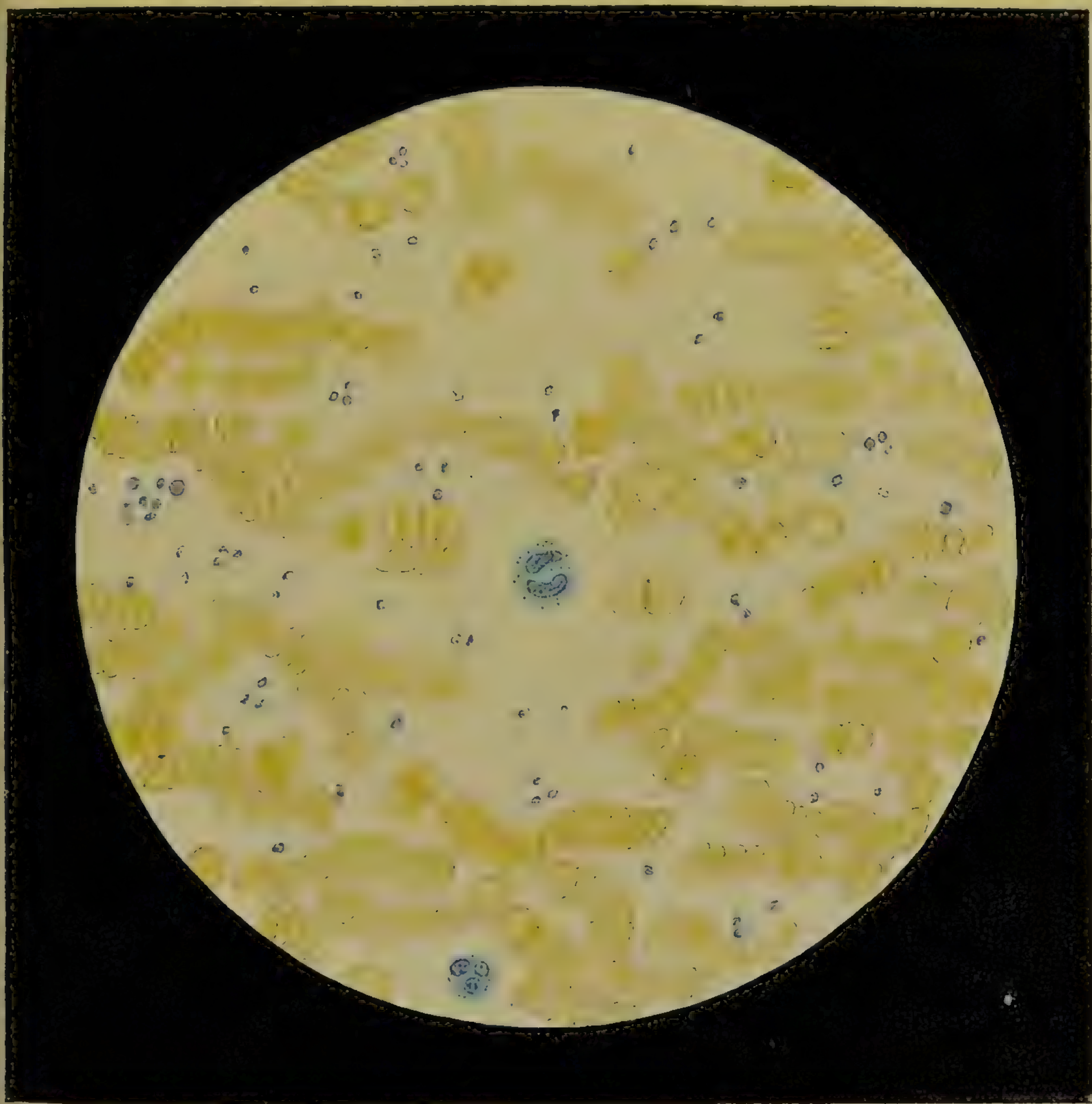
Tafel VII.

Chronische kleinzellige Lymphocytenleukämie. Giemsafärbung. Es handelt sich um einen Fall mit nur geringer Vermehrung der absoluten Zahl der Lymphocyten.

Tafel VIII.

Akute großzellige Lymphocytenleukämie. Der Fall ist ausgezeichnet durch eine begleitende schwere Anämie, daher zahlreiche kernhaltige rote Elemente. Die beiden violettgekörnten Zellen am oberen Rande des Gesichtsfeldes sind neutrophile Myelocyten.

Taf. I.



Blutplättchen in einem Falle leichter sekundärer Anämie. (Vitale Brillantkresylblaufärbung.)

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

Taf. II.

Fig. 1.


Fig. 2.


Fig. 3.


Fig. 4.


Fig. 5.


Fig. 6.


Fig. 7.

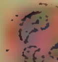

Fig. 8.


Fig. 11.


Fig. 9.


Fig. 10.


Fig. 12.

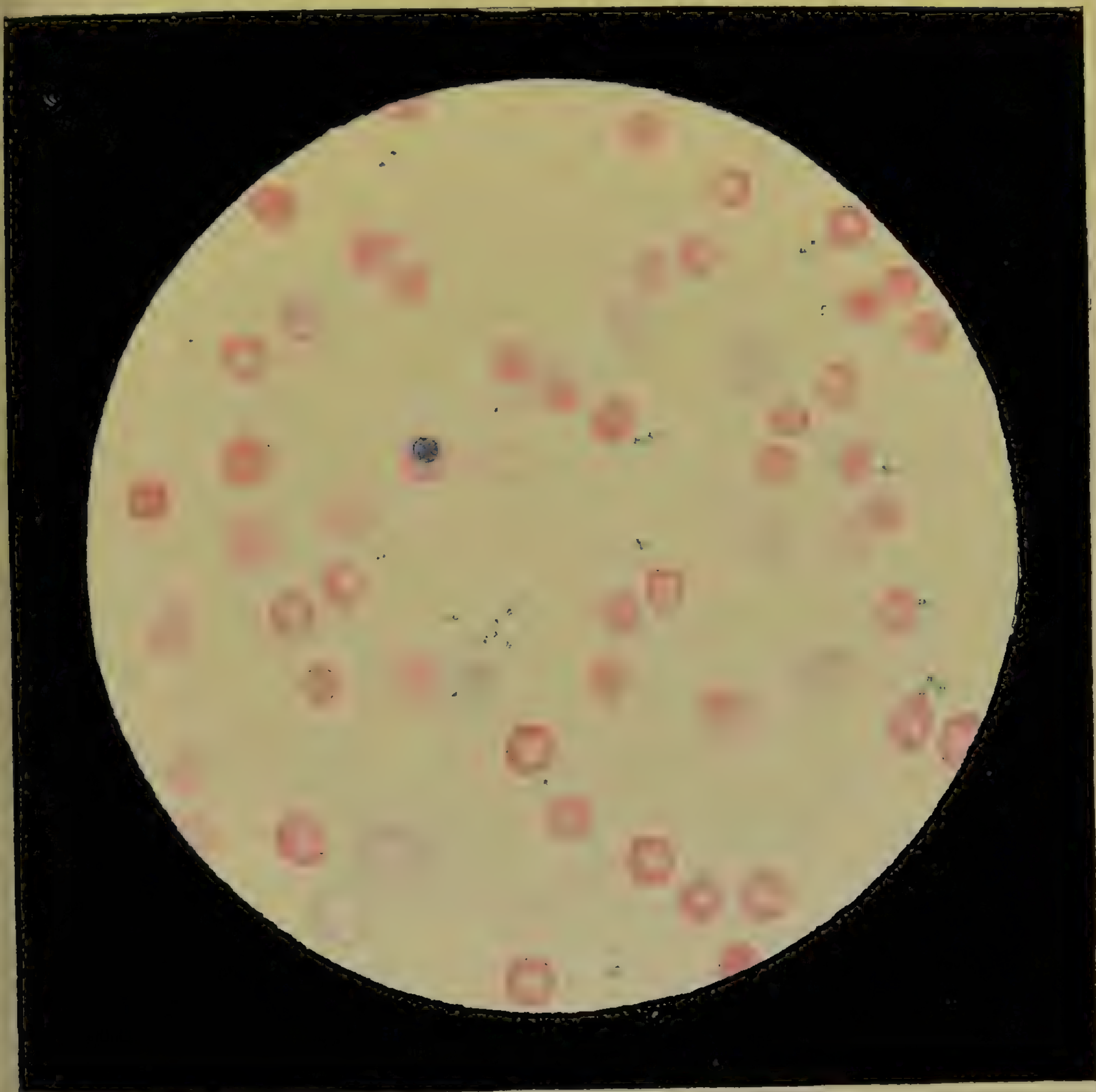

Fig. 13.


Fig. 14.


Die wichtigsten roten und weißen Zellen.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

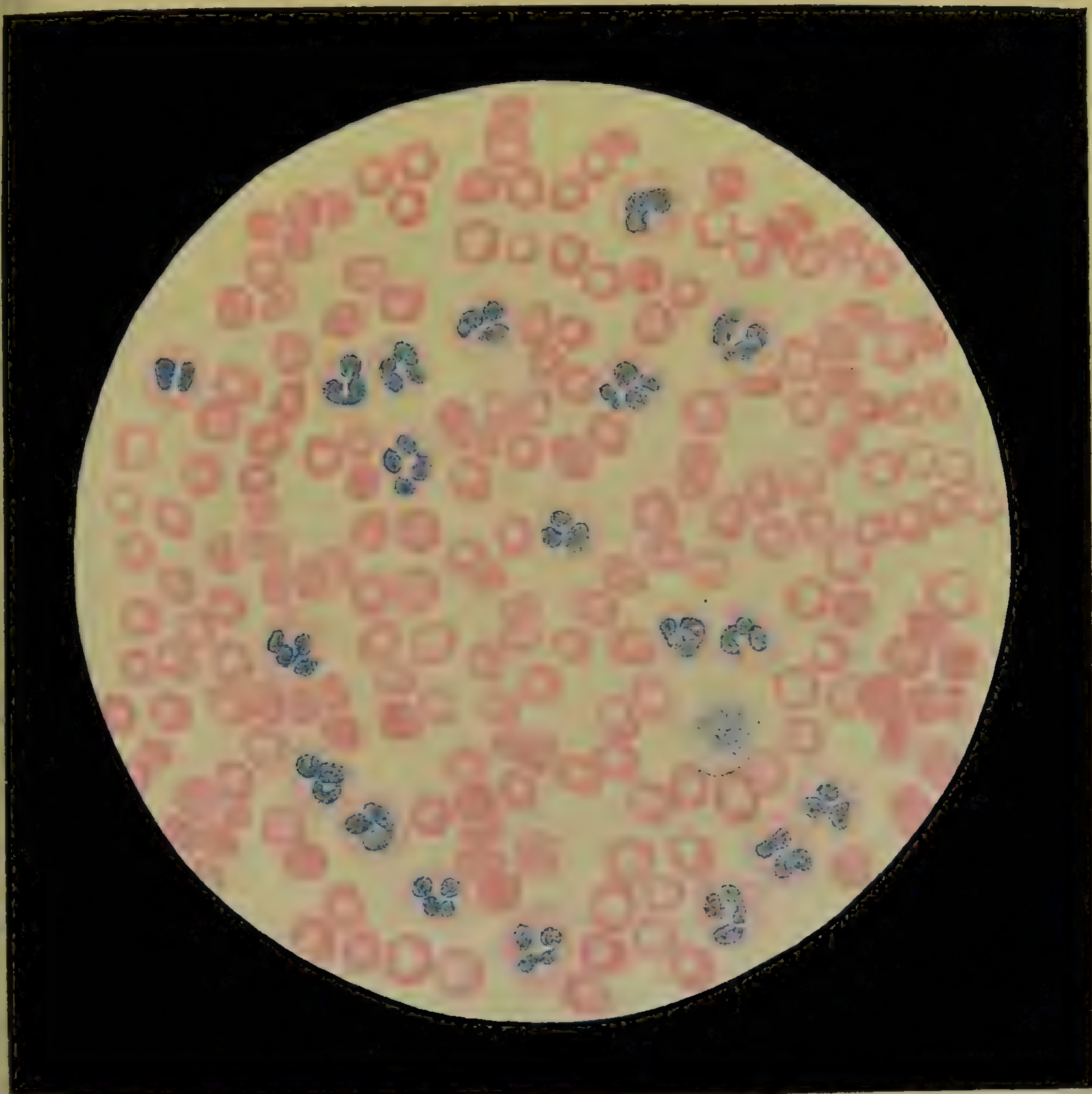
Taf. III.



Sekundäre Anämie.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

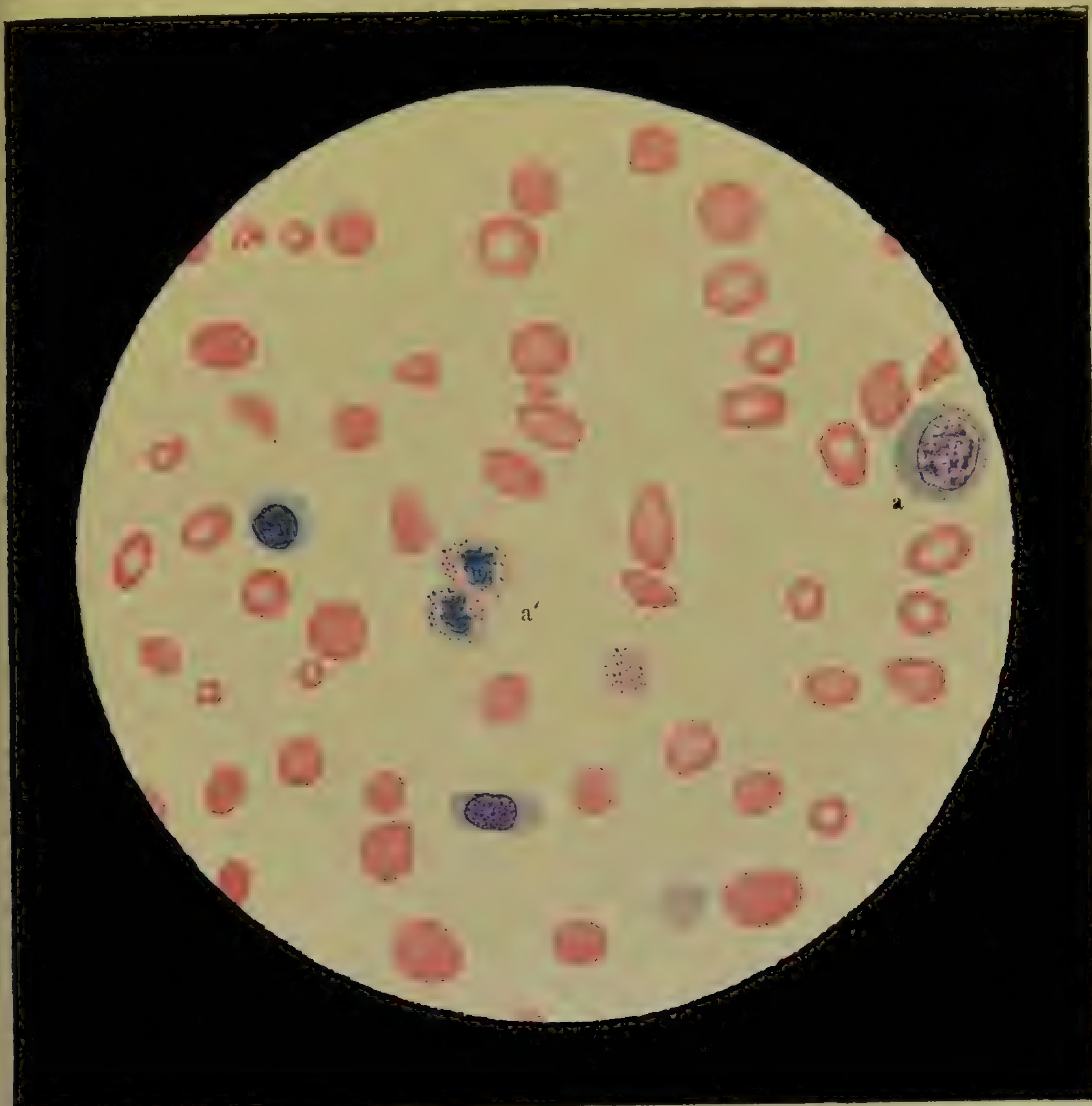
Taf. IV.



Neutrophile Leukocytose.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

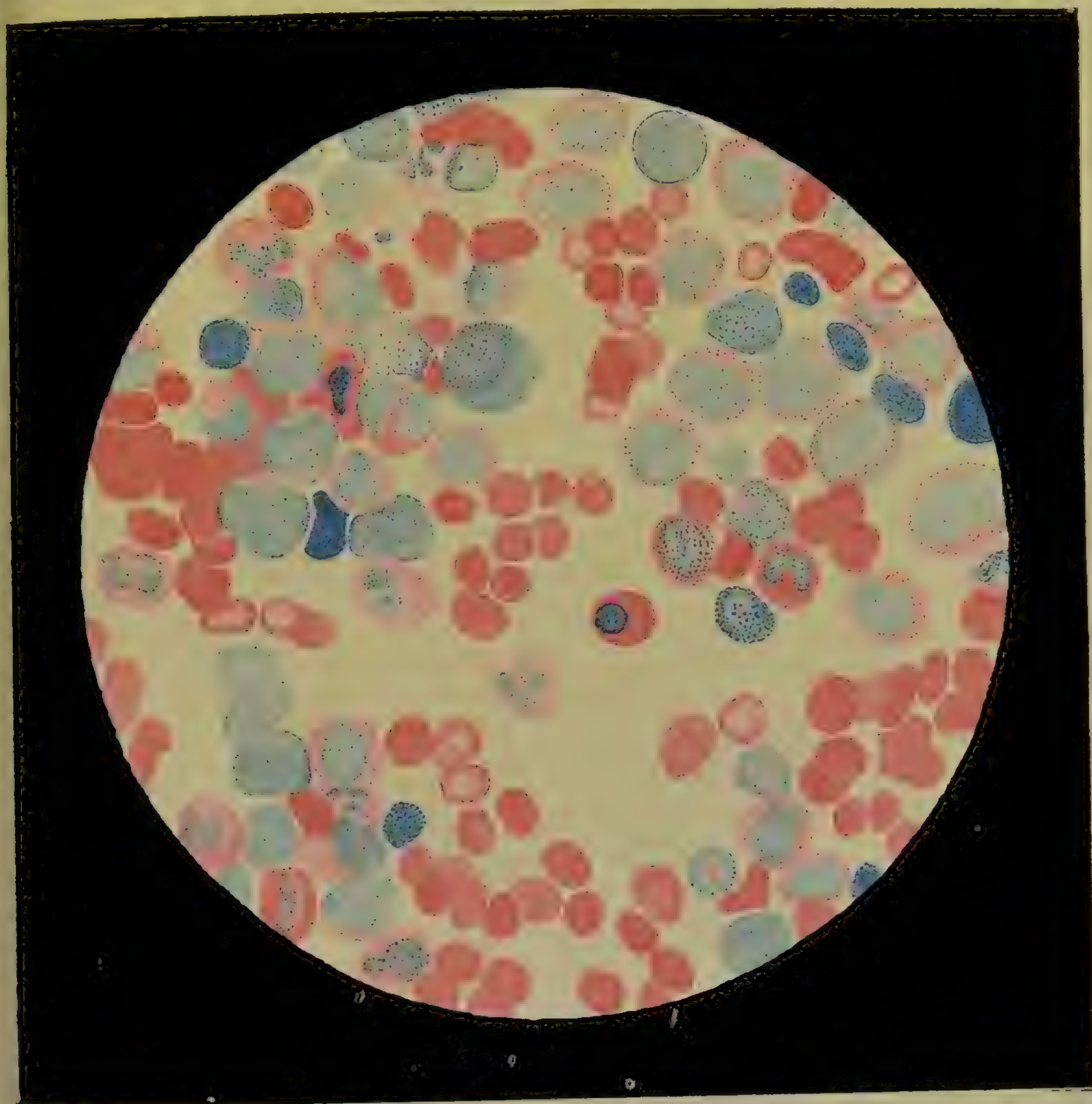
Taf. V.



Perniciöse Anämie.
a Megaloblast. *a'* In Teilung begriffener Megaloblast.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

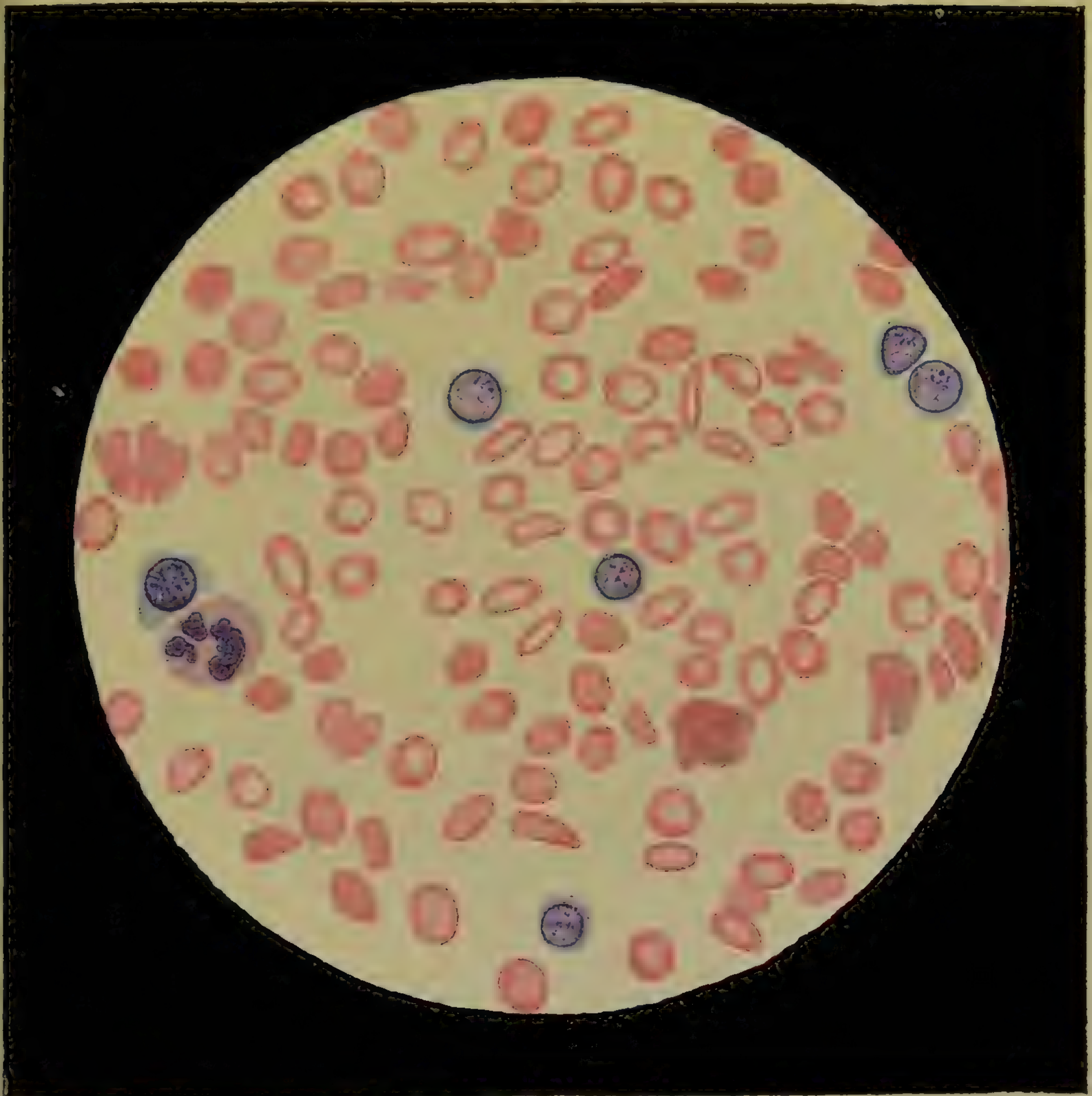
Taf. VI.



Myeloide Leukämie.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

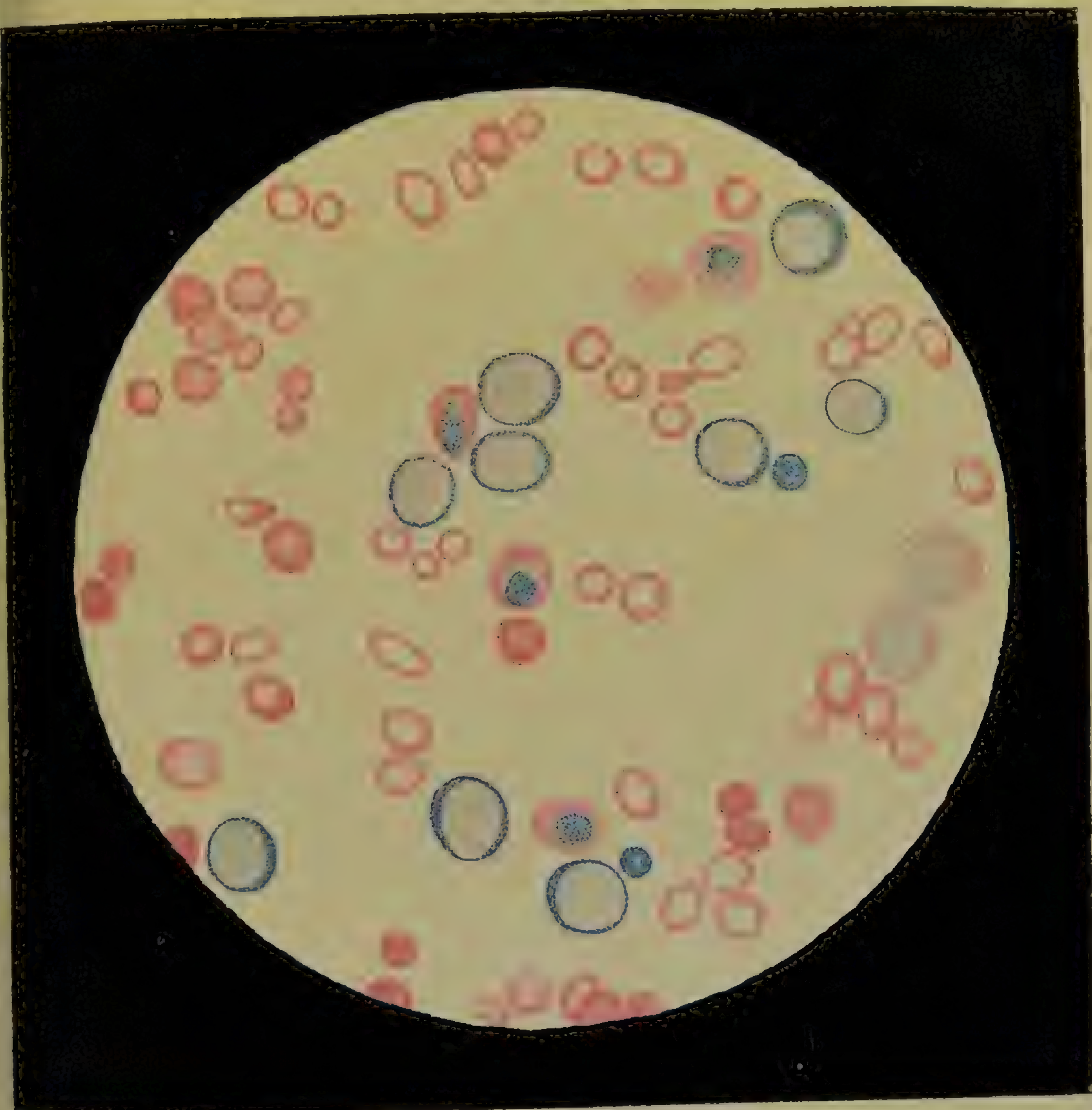
Taf. VII.



Chronische kleinzellige Lymphocytenleukämie.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

Taf. VIII.



Akute großzellige Lymphocytenleukämie.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

9. VORLESUNG.

Über Arteriosklerose.

Von

Otfried Müller,

Tübingen.

Meine Herren! Ein von *Robert Tigerstedt* unlängst geprägtes Wort besagt: „Die Aufgabe des Kreislaufes besteht kurz zusammenfassend darin, die Körperorgane mit der genügenden Blutmenge zu speisen". Zur Lösung dieser Aufgabe sind sehr mannigfache Voraussetzungen erforderlich, unter denen eine normale Funktion des Gefäßapparates, insonderheit des arteriellen Systemes, eine wesentliche Rolle spielt.

Das Arteriensystem hat in seinem zentralen Abschnitt die Bestimmung, die rhythmisch vom Herzen gelieferten Blutmengen nicht nur fortzuleiten, sondern ihnen auch einen Ausgleich zu gewähren und somit eine gewisse Konstanz des Blutstromes anzubahnen. Die großen Arterien wirken mit ihren vorwiegend elastischen Elementen gleichsam als Windkessel für das Pumpwerk des Herzens. In seinem peripheren Teile soll der arterielle Kreislauf einmal durch Einstellung eines bestimmten Gesamtquerschnittes den Widerstand regeln, der zur Erhaltung einer gewissen Zirkulationsgröße und eines normalen Druckes erforderlich ist, und zweitens soll er durch Verengerung oder Erweiterung einzelner Gefäßbezirke das Blut zu den Organen leiten, in denen es nach Maßgabe der Körperfunktionen jeweils am notwendigsten gebraucht wird. Die mittleren und kleinen Arterien wirken durch ihre überwiegend muskulären Elemente als Regler und Lenker der vom Herzen geförderten Blutmengen. Ob sie auch aktiven Anteil an der Fortbewegung des Blutes haben, wie seit den Tagen *Henles* immer wieder, neuerdings besonders durch *v. Grützner*, angenommen worden ist, steht dahin.

Es ist demnach klar, daß sowohl funktionelle wie auch organische Zustandsänderungen im arteriellen System durch Änderung der physikalischen Voraussetzungen, unter denen ein normaler Kreislauf zustande kommt, die mannigfachsten Störungen allgemeiner wie lokaler Natur im Organismus hervorrufen können. Unter den physikalischen Vorbedingungen einer gedeihlichen Gefäßtätigkeit steht die Elastizität (Dehnbarkeit und Fähigkeit, die Dehnung wieder auszugleichen) der Arterienwand obenan. Werden die Schlagadern vollständig starrwandig, so daß jede Windkesselwirkung fortfällt, so müssen selbstverständlich mit jedem Herzschlag enorme Drucksteigerungen auftreten, die während der Diastole wieder tief

absinken. Durch ein starres Röhrensystem kann bei intermittierender Zufuhr weit weniger Flüssigkeit hindurchtreten, als durch ein elastisches, weil der Strom nicht kontinuierlich bleibt. *v. Romberg* brauchte bei Modellversuchen einen mehr als dreimal größeren Querschnitt, um mittelst der gleichen Pumpe durch ein Glasrohr bei gleicher Ausflußöffnung die gleiche Flüssigkeitsmenge hindurchzutreiben, wie durch einen weichen Gummischlauch. Wenn also in einem starrwandigen Gefäßsystem das Minutenvolumen nicht erheblich absinken soll, muß entweder die Herztätigkeit wesentlich verstärkt werden oder die Gefäßweite muß enorm zunehmen. Aber selbst wenn solche Kompensationen eintreten, muß doch die Blutverteilung zu einzelnen, jeweils tätigen Organen beträchtlich Not leiden, da die betreffenden Gefäßgebiete infolge ihrer Starrwandigkeit nicht imstande sind, sich erforderlichenfalls zu erweitern.

Die eine der für den Elastizitätsverlust denkbaren Kompensationsmöglichkeiten scheint in praxi häufig gegeben zu sein. Unelastische, starrwandige Gefäße sind oft abnorm weit. Aber einmal erreicht die Zunahme des Gefäßquerschnittes niemals die nach dem *v. Romberg*schen Modellversuch erforderliche Größe und zweitens wird sie gewöhnlich durch die gleichzeitig auftretende Verlängerung des Gefäßes in Gestalt der bekannten Schlängelung bezüglich ihrer Wirkung auf den Blutstrom bis zu einem gewissen Grade wieder ausgeglichen.

Daß die bei funktionellen Störungen wie bei schweren organischen Veränderungen vorkommende Verengerung des Gefäßlumens eine enorme Erschwerung für den Blutstrom bedeutet, liegt auf der Hand. Nach dem *Poisseuille*schen Gesetz, das nach *Jakobsohn* noch für Röhren bis zu 1·1 *mm*, nach *Hürthle* sogar für solche bis zu 1·5 *mm* Radius Gültigkeit hat, vermindert an kleinen Arterien die Einschränkung der lichten Weite auf die Hälfte, den Blutstrom ceteris paribus auf den sechzehnten Teil. Die schweren Funktionsstörungen, die Atrophien und Nekrosen in Organen, welche von schlecht wegsamen Arterien versorgt werden, sind ja denn auch genugsam bekannt.

Endlich wäre noch hervorzuheben, daß Rauhigkeiten und Unebenheiten der inneren Gefäßwand eine verstärkte Reibung des Blutes dortselbst bedingen und somit natürlich auch eine Erschwerung des Blutumlaufes herbeiführen müssen.

Die notwendige Folge dieser bislang bekannten und mancher anderer noch nicht hinreichend festgestellten physikalischen Veränderungen an den Gefäßen ist selbstverständlich, daß Gewebe und Organe sowohl im allgemeinen wie auch im besonderen nicht die notwendige Blutmenge erhalten und daß durch eine mangelhafte Zirkulationsgröße allgemeine wie lokale Störungen der Organfunktionen auftreten können.

Klinische Symptomatologie.

Bei der Schilderung der äußerst mannigfachen klinischen Bilder, die sich auf Grund der erwähnten physikalischen Veränderungen der Blutgefäße auszubilden pflegen, muß zunächst hervorgehoben werden, daß ätiologisch wie pathologisch-anatomisch durchaus ungleichartige Prozesse sehr ähnliche, ja gelegentlich überhaupt kaum unterscheidbare Symptomenkomplexe hervorrufen können. Hier sollen aber nur die Schäden derjenigen Verhärtungsprozesse der Gefäßwand geschildert werden, von denen aus dem Krankheitsverlauf bekannt ist, daß sie Neigung zur Progredienz haben und

daß sie in schwere Entartungsprozesse ausgehen können. Die Folgeerscheinungen dieser zur Entartung neigenden Sklerosierungen der Gefäße können allgemeine, den ganzen Organismus betreffende und lokale, auf gewisse Organe und Gewebe beschränkte sein.

Unter den Allgemeinerscheinungen tritt besonders die starke Leistungs- und Widerstandsunfähigkeit der Arteriosklerotiker auf. Bei älteren Personen ist sie nicht deutlich gegen die übrigen natürlichen Beschwerden des Alters abzugrenzen. Bei jugendlichen Individuen aber kann sie gelegentlich sehr prägnant hervortreten. So sah *Fräntzel* im siebziger Feldzuge eine Anzahl junger Männer mit auffallend rigiden Arterien den Strapazen des Feldzuges erliegen, die von anderen gleichkräftigen, aber gefäßgesunden Personen ertragen wurden.

Das Aussehen vieler Arteriosklerotiker ist blaß, ihre Haut ist welk und schlaff, Fettpolster wie Muskulatur sind stark geschwunden, die Knochen oft leicht brüchig. *Huchard* hat diesen Zustand als Cachexie artérielle bezeichnet. Als Zeichen einer Behinderung des Übertrittes des Blutes aus den großen Gefäßen in das Kapillarsystem findet sich mitunter ein erniedrigter Kapillardruck. *v. Basch* hat zuerst davon berichtet und *Rotermund* sah unter *v. Romberg* an der Stirnhaut von Kranken mit deutlicher Sklerose der Temporalis einen Kapillardruck von nur 17 *mm* Hg, während er unter normalen Verhältnissen dort Zahlen von 28—29 *mm* Hg feststellen konnte. Andere Kranke wieder erscheinen fettreich, gedunsen, plethorisch, dabei entweder ebenfalls blaß oder aber auch stark gerötet im Gesicht.

Besonderes Interesse erheischen naturgemäß die Veränderungen, welche die Arteriosklerose am allgemeinen Kreislauf hervorbringt. Da muß zunächst hervorgehoben werden, daß die Krankheit niemals in gleich starker Weise in allen Teilen des Körpers auftritt. Stets sind bestimmte Gefäßbezirke besonders stark befallen, andere mehr oder weniger frei. Dabei gewinnt man stets den Eindruck, daß vorzugsweise die Gefäßabschnitte erkranken, die besonders stark in Anspruch genommen werden. Der auffällige Gegensatz, den das starke Befallensein der Extremitäten bei den körperlich schwer arbeitenden Schichten der Bevölkerung zu der überwiegenden Häufigkeit der Erkrankung innerer Organe (Herz, Niere, Hirn) in den besser situierten Kreisen darbietet, ist jedem Arzt bekannt. Eine auf Grund autoptischer Feststellungen der *Thoma*schen Schule ausgearbeitete Statistik über die Häufigkeit arteriosklerotischer Veränderungen in den verschiedenen Gefäßprovinzen verdanken wir *Bregmann*. Er fand in Prozenten der untersuchten Fälle Arteriosklerose: an der Ulnaris 94, Tibialis antica 93, Subclavia 88, Gehirnarterien 87, Carotis interna 87, Radialis 86, Lienalis 82, Poplitea 79, Axillaris 71, Femoralis 69, Carotis communis 68, Aorta ascendens 67, Aorta abdominalis 64, Iliaca externa 58, Brachialis 55. Ältere statistische Zusammenstellungen *Rokitanskys* und *Huchards* ergeben abweichende Bilder.

Finden sich arteriosklerotische Veränderungen an peripheren, der Betastung zugänglichen Gefäßen, so fällt vor allem auf, daß bei kräftigem Druck auf die Arterie deren Wand noch mehr oder weniger deutlich fühlbar bleibt, während gesunde Gefäße nach Entleerung durch Druck in den umgebenden Weichteilen völlig verschwinden. Gleichzeitig erweist sich die Arterie beim Zusammendrücken häufig als abnorm weit oder auch als sehr eng. Alle diese Veränderungen kommen von den allerersten oft schon

bei sehr jugendlichen Individuen zu beobachtenden Anfängen bis zu den höchsten, im vorgerückteren Alter sich entwickelnden Graden zur Beobachtung. Am drastischsten pflegen sie an der Brachialis alter, magerer Sklerotiker in offensichtliche Erscheinung zu treten. Hier sieht man das starre und weite Gefäß im Sulcus bicipitalis internus dicht unter der Haut in großen Bögen pulsierend verlaufen.

Bezüglich der Art einer klinisch festgestellten Wandverdickung kann man gewisse Unterschiede zwischen der gleichartigen, sogenannten diffusen und der ungleichmäßigen sogenannten nodösen Verhärtung machen. Streicht man am zusammengedrückten Gefäß mit dem Finger in der Längsrichtung, so fühlt man im ersteren Falle überall die gleiche Härte. Dabei kann man durch das bloße Gefühl häufig eine mehr derbe, sehnen- respektive lederartige Konsistenz der Gefäßwand von einer mehr weichen, gummischlauchartigen unterscheiden und dadurch wieder zwischen eigentlicher Verhärtung der Arterie und hypertrophischen Prozessen der Media, wie sie bei Schrumpfniere hervortreten, differenzieren. Bei ungleichmäßiger, höckeriger Gefäßverdickung stößt der in der Längsrichtung des durch Druck entleerten Gefäßes palpierende Finger auf einzelne harte Stellen, die in ihrer Konsistenz zwischen eben wahrnehmbaren, knopfartigen Indurationen und steinharten Einlagerungen kalkiger Gebilde schwanken können. Je nach dem Grade dieser Veränderungen spricht man von „Perlschnur-“ oder „Gänsegurgelarterien“.

Der Puls erscheint in solchen der Palpation zugänglichen sklerotischen Arterien äußerst charakteristisch verändert. Bei der einfachen Betastung wird man freilich leicht durch die Wandverdickung zu der Meinung gebracht, er sei gut oder sogar abnorm stark gespannt. Die Gefäßerweiterung läßt ihn leicht als sehr voll beurteilen. Beide Momente können dazu beitragen, den tatsächlich bereits schlechten Puls des Arteriosklerotikers für das einfache Gefühl als gut und kräftig erscheinen zu lassen. Die Wandverdickung und der flache Ablauf der Welle, der stark an den runden Greisenpuls erinnert, verhindern den Irrtum.

Untersucht man instrumentell zunächst den Druckpuls, so zeigt sich der runde Gipfel sehr deutlich im Sphygmogramm. Bei den neuen optisch registrierten Sphygmogrammen nach *O. Frank* tritt diese Erscheinung schon bei sehr geringen Verdickungen charakteristisch hervor. Auch erscheint die sekundäre Welle sehr nahe an den Hauptgipfel herangerückt. Mißt man mit dem Sphygmomanometer nach, welche absoluten Druckwerte dieser abnorm ablaufenden Druckkurve entsprechen, so finden sich für den Maximaldruck wenigstens häufig genug ganz normale Werte. So fand *Sawada* unter *v. Romberg* in Hessen nur bei 12·5% der unkomplizierten Fälle von Arteriosklerose eine mäßige Steigerung des Maximaldruckes. Doch bestehen hier bemerkenswerte regionäre Verschiedenheiten. An dem Material meiner Tübinger Poliklinik z. B. sah *Münzenmaier* an 11.000 Kranken in 2% Drucksteigerungen von 160 *mm* Hg und darüber (gemessen nach *Riva-Rocci-Recklinghausen*). Das erklärt sich durch die enorme Häufigkeit der Schrumpfniere in Schwaben, während unkomplizierte Arteriosklerose höherer Grade dort seltener als in Mittel- und Norddeutschland vorkommt. Auf diese Weise (durch Komplikation mit interstitieller Nephritis) sind dann wohl auch die von den *Sawada*schen Befunden bei reiner Arteriosklerose abweichenden Angaben *Huchards* und

v. Baschs zu verstehen, welche die Arterienverkalkung nicht nur fast ausnahmslos mit Blutdrucksteigerungen verlaufen sehen, sondern Erhöhungen des Maximaldruckes als Einleitung und Ursache der Krankheit beschreiben. Wo viel Nephritis vorkommt, gibt es mit und ohne Arteriosklerose auch viel Drucksteigerungen, wo diese fehlt, verläuft die Krankheit in der Regel ohne Hypertension, weil sie eben selten den größten Teil des Gefäßsystems in gleichmäßiger Weise befällt und starr macht.

Ganz anders wie mit dem Maximaldruck steht es mit der Druckamplitude. Diese ist auch bei unkomplizierter Arteriosklerose, wie *Straßburger, Klemperer* und andere gezeigt haben, mehr oder weniger erhöht. In den starren Gefäßen entstehen eben stärkere pulsatorische Druckschwankungen. Nur darf man aus einer Steigerung der Druckamplitude allein noch nicht unter allen Umständen auf eine Verhärtung der Gefäßwand im Sinne der Arteriosklerose schließen. Eine Tonuszunahme des Gefäßes bedingt die gleiche Erscheinung. *Klemperer* konnte zeigen, daß, wenn man den einen Arm in kaltes, den anderen in warmes Wasser steckt, in dem kalt behandelten mit seinen kontrahierten Gefäßen die Druckamplitude zunimmt, während sie in dem warm behandelten mit seinen erschlafften Arterien sinkt. *E. Veiel* sah bei Fechtern, welche durch die einseitige Beanspruchung ihrer Armmuskulatur eine deutlich dickwandige Radialis aufwiesen, die Druckamplitude gegenüber dem anderen Arm mit weicher Arterie erhöht. Während es sich bei der Kaltwasserbehandlung um einen vorübergehenden funktionellen Zustand handelt, besteht an dem stark beanspruchten Gefäß des muskelkräftigen Armes eine dauernde Veränderung. Welcher Art diese ist, steht zunächst dahin. *Jores* beschreibt bei hypertrophischen Arterien in stark beanspruchten Organen sowohl eine Hypertrophie der elastischen Elemente der Intima (Lamellenbildung), wie auch eine solche der Muskulatur. Daß derartige Zustände später zur Ausbildung arteriosklerotischer Prozesse führen können, erscheint durchaus möglich, wenn man die *Marchand*sche Beobachtung berücksichtigt, der bei einer 35jährigen Frau mit den Resten einer spinalen Kinderlähmung am rechten Bein, in der Arteria femoralis des linken Beines, das dem Körper als Hauptstütze gedient hatte und demgemäß überstark beansprucht worden war, eine ausgedehnte Mediaverkalkung sah, während die übrigen Arterien völlig frei von Arteriosklerose waren. Also sowohl rein funktionelle, wie hypertrophische, wie endlich degenerative Zustände der Arterienwand können Steigerungen der Druckamplitude in dem betroffenen Gefäß hervorrufen.

Wenn in sklerotischen Arterien wegen Unnachgiebigkeit der Gefäßwand die Druckamplitude steigt, so wird man sich nicht wundern, wenn sich die Unterschiede zwischen maximaler und minimaler Stromgeschwindigkeit im Gefäß als sehr große erweisen. Man wird demgemäß im Tachogramm, das uns in seiner Flammenhöhe ein relatives Maß für die systolische Zunahme der Stromgeschwindigkeit gibt, große Abstände zwischen dem höchsten und tiefsten Punkte des Flammenstandes im Pulsbild erhalten. Dasselbe zeigt sich im Modellversuch. Durch ein starres Rohr fließt aus gleichweiter Öffnung bei intermittierendem Zufluß die Flüssigkeit mit so ungleichartiger Geschwindigkeit ab, daß bei langsamem Gang des Pumpwerkes der Abfluß während der Diastole völlig sistieren kann. Bei Verwendung eines elastischen Rohres schwankt die Ausflußgeschwindigkeit in recht engen Grenzen.

Wenn nun Druck und Geschwindigkeit im Gefäß wegen Unnachgiebigkeit der Wand starken (in diesem Falle gleichsinnigen) Schwankungen während einer Pulsphase ausgesetzt sind, so leuchtet ohne weiteres ein, daß die Volumenveränderungen des Gefäßes eben wegen seiner Rigidität äußerst geringe sein werden. In der Tat sieht man denn auch im Plethysmogramm immer kleinere Puls- und Atemschwankungen auftreten, je härter das Gefäß ist. Bei sogenannten Gänsegurgelarterien erhielt ich ein fast gradlinig verlaufendes Plethysmogramm ohne erkennbare Puls- und Atemschwankungen. Nur darf auch hier wieder nicht vergessen werden, daß sich bei einem stark kontrahierten, sonst aber normalen Gefäß ganz ähnliche Phänomene ergeben.

Von praktischer Bedeutung ist nun aber nicht die absolute Größe der Volumenpulse, die sich bei verschiedenen Personen schwer nach einem einheitlichen Maßstab untereinander vergleichen lassen, sondern vielmehr die Fähigkeit des Gefäßes, sich bis zu einem gewissen Grade zu erweitern und zu verengern. Daß die Reaktionsfähigkeit sklerotischer Arterien eine verminderte sein müsse, ergab sich schon aus einer *Bier*schen Beobachtung. Während gesunde Gefäße bei Amputationen infolge der reaktiven Erweiterung stark bluten, wenn man die *Esmarch*sche Binde löst, ehe alle Unterbindungen ausgeführt sind, treten bei Arteriosklerotikern auffallend geringe Blutungen ein. *v. Romberg* konnte dann mit dem Plethysmographen direkt zeigen, daß Arterien sich unter einem Kältereiz im allgemeinen um so weniger zusammenziehen, unter einem Wärmereiz um so geringer sich ausdehnen, je rigider sie sind. Ich habe diese Methodik weiter ausgebildet. Legt man an den Sulcus bicipitalis internus eines mit dem Vorderarm im Plethysmographen ruhenden Menschen eine halbe Minute lang ein Stück Eis von der Größe einer Normalelektrode, so sinkt die plethysmographische Kurve rasch, der Arm wird um eine durch empirische Graduierung leicht bestimmbare Blutmenge kleiner. Diese Volumenverminderung beträgt nach meinen Erfahrungen bei einer normal funktionierenden Arterie bis zu 2·5 Volumenprozent des im Plethysmographen eingeschlossenen Teiles des Unterarmes. Bei Gefäßkranken wird sie je nach dem Grade der Krankheit bedeutend geringer. Bei Gänsegurgelarterien kann jeder Einfluß der Eisreaktion auf das Plethysmogramm ausbleiben. Läßt man andererseits in einem um den Oberarm gelegten Spiralschlauch warmes Wasser zirkulieren, so daß die Gegend des Sulcus bicipitalis internus erwärmt wird, so steigt die plethysmographische Kurve an, der Arm wird blutreicher. Bei normal funktionierenden Arterien beträgt diese Volumenvermehrung bis zu 1·4 Volumenprozent des im Plethysmographen eingeschlossenen Teiles des Vorderarmes. Bei Gefäßkranken pflegt auch die Wärmereaktion der Arterie geringer auszufallen, um bei hohen Graden der Krankheit schließlich vollends zu erlöschen.

Mit dieser plethysmographischen Funktionsprüfung der Arterie läßt sich bei kritischer Anwendung nun schon ein gewisses Urteil über den Zustand einer lebenden Arterie gewinnen. Nur darf dabei nicht vergessen werden, daß die Reaktion des Gefäßes jedenfalls nicht ausschließlich durch direkte Reizung, sondern großenteils auf reflektorischem Wege erfolgt, und daß etwaige Störungen der Nervenfunktion ebenfalls eine verminderte Anspruchsfähigkeit bedingen könnten. Normale Innervation

vorausgesetzt, ist uns nun die Funktionsprüfung namentlich bei den mäßigen Graden diffuser Verdickung von Wichtigkeit, denn bei hohen Graden und bei nodöser Verdickung ist eine Aufklärung durch komplizierte Methoden nicht mehr nötig. Untersucht man viele (namentlich noch jugendliche Personen) mit leichter diffuser Verdickung, so zeigt sich die interessante Tatsache, daß Gefäße, welche ganz den gleichen Palpationsbefund zu bieten scheinen, unter Umständen auf die Eisreaktion ganz verschieden stark ansprechen. So können die dicken Arterien, die man bei Menschen mit stark entwickelter Armmuskulatur findet, eine sehr ausgiebige Eisreaktion geben, während die palpatorisch gleichartig erscheinenden Gefäße mancher jugendlicher Personen mit Herzstörungen und schwach entwickelter Muskulatur meist sehr wenig reagieren. Daß die muskelkräftigen, gummischlauchartig sich anfühlenden Arterien von Nephritikern eine sehr kräftige, ja sogar eine übernormale und besonders nachhaltige Eisreaktion geben können, ist verständlich. Man kann also auf diese Weise sagen: eine diffus verdickte Arterie hat eine geringe oder normale oder abnorm starke Funktion und man vermag auf diesem Wege unsere klinische Erkenntnis weiter auszugestalten. Es muß nur noch besonders hervorgehoben werden, daß man aus der Größe der plethysmographisch festgestellten Gefäßreaktion nur dann etwas Sicheres schließen kann, wenn dieselbe bei mittlerer Gefäßweite ausgeführt wird. Ist das Gefäß zum Beispiel bei Beginn der Eisreaktion durch niedrige Lufttemperatur oder durch unlustbetonte Empfindungen bereits stark kontrahiert, so wird es sich auch bei der Eisapplikation nicht mehr viel zusammenziehen können. Umgekehrt wird bei bestehender Gefäßerweiterung infolge hoher Lufttemperatur oder lustbetonter Empfindungen die Wärmereaktion versagen.

Mit kurzen Worten: finden wir eine diffus verdickte Arterie, und in ihr einen Puls mit rundem Gipfel und großer Druckamplitude, so sollte weiter festgestellt werden, ob eine normale, eine vermehrte oder verminderte Funktion vorhanden ist. In der Regel ist das letztere der Fall, man ist dann in der Lage, die durch Zunahme der Muskulatur bedingten Konsistenzveränderungen der Arterienwand von den durch sklerotische Prozesse herbeigeführten zu scheiden.

Röntgenaufnahmen, wie eine solche auf Seite 33 in der zweiten Abteilung des IV. Bandes dieses Sammelwerkes wiedergegeben ist, vermögen uns bei der Differenzierung der Zustände mäßiger Rigidität, bei denen die eigentlichen diagnostischen und namentlich prognostischen Schwierigkeiten gegeben sind, nicht zu fördern. Bei schweren Veränderungen bringen sie in sehr prägnanter Weise zum Ausdruck, was bereits der Palpationsbefund andeutet.

* * *

Nächst den in der Körperperipherie nachweisbaren Symptomen der Arteriosklerose interessiert am großen Kreislauf naturgemäß am meisten das Verhalten des Herzens. Betrachtet man zunächst nur die Störungen, welche lediglich durch die Beeinflussung der Herzarbeit infolge der Gefäßsklerose herbeigeführt werden, ohne daß primär schon eine durch die gleichen Ursachen wie diese oder durch Coronarsklerose bedingte Schädigung des Herzens stattgefunden hätte, und faßt man in erster Linie den linken Ventrikel ins Auge, so finden sich relativ selten klinisch

nachweisbare Veränderungen. Die rein mechanische Beeinflussung eines gesunden Herzens durch sklerotische Prozesse im großen Kreislauf scheint nur bei ganz bestimmter Lokalisation der krankhaften Veränderungen vorzukommen, die mit Drucksteigerungen im Anfangsteil der Aorta einhergehen. So sahen *Hasenfeld* unter *v. Romberg* und weiter auch *C. Hirsch* Hypertrophien der linken Kammer bei starker Sklerose der Aorta ascendens und thoracica. Hier ist die Drucksteigerung offenbar auf die Aorta selbst beschränkt und wird zur Überwindung der dort gegebenen abnormen Widerstände verbraucht; in den peripheren Arterien kommt sie nicht zum Ausdruck. Weiter fand *Hasenfeld* dann auch bei *v. Romberg* leichte, nur anatomisch, nicht klinisch nachweisbare Hypertrophien der linken Kammer bei starker Lokalisation der Arteriosklerose im Splanchnicusgebiet. Aber abgesehen von diesen doch immerhin recht seltenen Befunden macht die unkomplizierte Arteriosklerose in der Regel ebenso wenig eine Hypertrophie der linken Kammer, wie sie eine Blutdrucksteigerung hervorruft. Findet man höhere Blutdrucksteigerungen (160—170 *mm* Hg und mehr) und klinisch nachweisbare Hypertrophien der linken Kammer, so wird man im allgemeinen in der Annahme nicht fehlgehen, daß eine Komplikation mit interstitieller Nephritis oder einigen anderen selteneren Krankheitsprozessen vorliegt. Dabei kann die Nephritis den primären oder sekundären Prozeß darstellen oder beide Krankheiten können koordiniert sein und der gleichen Ursache ihre Entstehung verdanken. Eine sichere Entscheidung dieses gegenseitigen Verhältnisses und damit der letzten Ursache der Herzhypertrophie wird in sehr vielen Fällen schwer zu treffen sein.

Daß eine starke Sklerose der Lungenarterien gelegentlich zu einer ausgesprochenen Hypertrophie der rechten Kammer führen kann, ist ohne weiteres verständlich. Immerhin sind Beobachtungen der Art selten. *v. Romberg* sah einen solchen Fall bei einem Mann von 24 Jahren, der unter den Erscheinungen hochgradigster venöser Stauung zugrunde ging. *Klob* berichtet ähnliches.

Während die durch rein mechanische Verhältnisse bedingten Hypertrophien beider Herzkammern, wie gesagt, seltene Vorkommnisse sind, finden sich die Anzeichen chronischer Herzmuskelinsuffizienz außerordentlich häufig bei Arteriosklerotikern. Es wird das ohne weiteres erklärlich, wenn man in Rücksicht zieht, daß die gleichen Ursachen, welche die Gefäßveränderung herbeiführen, auch geeignet sein können, eine chronische Herzmuskelinsufficienz hervorzurufen. Ein in seiner Muskulatur irgendwie geschädigtes Herz ist aber bei bestehender Sklerose des Gefäßsystems in einer besonders ungünstigen Lage, weil die Regulationen, welche für die Blutverteilung zum Beispiel bei körperlicher Arbeit *(Masing)* bei thermischen Einflüssen und bei seelischen Erregungen in Tätigkeit gesetzt werden müssen, großenteils in Fortfall kommen und dem Herzen die Arbeit somit beträchtlich erschwert wird. So versteht es sich, daß *v. Romberg* unter seinen poliklinischen Kranken in Hessen, einer schwer arbeitenden armen Landbevölkerung in bergiger Gegend, von 184 Sklerotikern aller Altersklassen mehr als die Hälfte herzkrank fand. Unterhalb des 40. Jahres waren die Herzmuskelerkrankungen bei Arteriosklerotischen mehr als doppelt so häufig wie bei Menschen mit gesunden Arterien.

Die klinischen Erscheinungen dieser bei Arteriosklerose vorkommenden reinen Herzmuskelinsuffizienzen unterscheiden sich nicht von dem ge-

wöhnlichen Bilde dieser Krankheit, und demgemäß muß hier auf das entsprechende Kapitel dieses Werkes verwiesen werden.

Nun kommen aber Herzmuskelinsuffizienzen bei Arteriosklerotikern besonders häufig vor, wenn nicht nur die Gefäße des großen oder kleinen Kreislaufes, sondern vor allem auch die des Herzens selbst von der Krankheit befallen sind. Wie die Arteriosklerose an allen Organen, an denen sie auftritt, die Blutversorgung erschwert, so selbstverständlich auch am Herzen mit seinem nur wenig anastomosierenden Gefäßnetz. Die Erschwerung der Blutzufuhr kann eine dauernde sein, wenn es sich um ausgedehnte diffuse Erkrankungen der Gefäße handelt, sie kann vorübergehend auftreten, wenn bei circumscripten Veränderungen, namentlich an den Ursprungsstellen der Coronararterien, die Stromgeschwindigkeit entweder absolut abnimmt, oder wenn bei vermehrter Anstrengung des Herzens eine Erhöhung der Stromgeschwindigkeit eintreten sollte, aber infolge des Hindernisses eine relativ unzureichende Blutmenge zum Herzen strömt. Auch Krampfzustände der erkrankten Gefäße könnten hier eine Rolle spielen. Die Symptome bei der Tabaksvergiftung, die mit anfangs häufig rein funktionellen Erscheinungen in sehr jugendlichem Alter beginnend sich im weiteren Verlaufe zu schweren organischen Störungen auswachsen können, weisen besonders auf diese Möglichkeit hin.

Außer der funktionellen Einschränkung der Herztätigkeit, welche sich aus vorübergehenden Störungen der Blutversorgung infolge unzureichender Durchgängigkeit der Kranzarterien ergibt, muß es bei längerem Bestehen derartiger Zustände selbstverständlich auch zu dauernder Schwächung des Herzmuskels kommen. So gehen dann in bestimmten Gefäßgebieten die Muskelfasern zugrunde und werden durch Bindegewebe ersetzt, so daß ausgedehnte Schwielen und eventuell Ausbuchtungen der Herzwand entstehen. Daneben finden sich gelegentlich auch echt entzündliche Veränderungen der Muskelfasern und Wucherungen des interstitiellen Gewebes als Zeichen einer gleichzeitigen echten Myokarditis.

Die Symptome der Kranzarterienverhärtung treten in der Regel erst in der zweiten Hälfte des Lebens hervor. Kommt es dabei nicht zu den bekannten anfallsweisen Zuständen, so lassen sie sich von den Erscheinungen einer einfachen Herzmuskelinsuffizienz nicht trennen. In vielen Fällen aber werden zwei klinisch gut umschriebene Symptomenkomplexe beobachtet, welche die Diagnose der Krankheit jenseits des genannten Alters auch dann mit großer Bestimmtheit gestatten, wenn anderweitige Anzeichen bestehender Arteriosklerose fehlen.

Die eine Art dieser plötzlich einsetzenden Anfälle, das sogenannte Asthma cardiale, findet sich offenbar vorzugsweise bei sehr verbreiteter Sklerose der Coronararterien, welche die Blutversorgung des ganzen Kapillargebietes beträchtlich zu beschränken geeignet ist. Wird bei einer so ausgebreiteten Veränderung die vom Herzen gelieferte Blutmenge geringer, zum Beispiel bei verminderter Herztätigkeit im Schlaf oder in der einer starken Anstrengung folgenden Ermüdung, so wird die linke Herzkammer durch ungenügende Blutzufuhr rasch insuffizient, und es tritt ein Anfall heftigster Atemnot, eventuell unter völligem Versagen des linken Ventrikels der Tod ein. Die Kranken erwachen aus dem Schlafe mit der äußerst ängstlichen Empfindung, als ob ihnen der Hals zugeschnürt würde, sie richten sich auf, stützen zur Ausnützung der auxiliären Hals-

muskeln die Arme auf und bieten das Bild hochgradigster Kurzatmigkeit mit pfeifenden, röchelnden Inspirationen. Oft tritt Lungenödem auf, und es wird bräunliche oder blutig tingierte Ödemflüssigkeit ausgehustet. Dabei besteht starke Cyanose. Der Puls ist stark beschleunigt, klein, weich und oft unregelmäßig, wie denn Irregularitäten gelegentlich auch als Vorboten beider Arten von Anfällen beobachtet werden. Das Herz kann dauernd oder auch vorübergend erweitert sein. An der Aorta finden sich mitunter die weiter unten zu besprechenden Veränderungen. Die schweren Erscheinungen gehen, wenn nicht der Tod im Anfall eintritt, in etwa einer viertel bis halben Stunde zurück, und nach ein bis zwei Stunden mahnt nur noch eine große Mattigkeit und Hinfälligkeit an den überstandenen Anfall.

Der zweite, häufiger vorkommende Symptomenkomplex, die Angina pectoris, findet sich offenbar vorzugsweise bei circumscripten Veränderungen des Gefäßlumens, namentlich am Eingange der Kranzarterien und an den Verzweigungsstellen. Hier werden sowohl bei Verminderung der Herztätigkeit, zum Beispiel im Schlaf, wie auch bei gesteigerten Anforderungen an das Herz, zum Beispiel bei körperlichen Anstrengungen, nach reichlichen Mahlzeiten usw. absolute wie relative Unzulänglichkeiten der Blutversorgung auftreten können. Die akut einsetzende mangelhafte Blutversorgung der Muskulatur führt dann in ähnlicher Weise wie bei anderen Muskeln (Claudicatio intermittens) zu einer Erregung sensibler Nerven und damit zu Schmerz. Ob dabei auch ein Gefäßkrampf eine Rolle spielt, der bei den leicht erregbaren, mit zahlreichen neurasthenischen Zügen behafteten Kranken reflektorisch besonders leicht auslösbar sein dürfte, steht dahin, doch scheint mir vieles dafür zu sprechen. Auch eine toxische Auslösung des Gefäßkrampfes durch abnorme Stoffwechselprodukte des schlecht durchbluteten Muskels wäre denkbar. Sobald durch die Hochgradigkeit der Gefäßveränderung in dem von der erkrankten Arterie versorgten Gebiete die Muskulatur zugrunde gegangen und durch Bindegewebe ersetzt ist, können die Zufälle aufhören. *Curschmann* sah wiederholt das Schwinden schwerer Angina pectoris bei Kranken, bei denen sich autoptisch bindegewebige Herzschwielen infolge circumscripter Coronarsklerose fanden.

Der Anfall beginnt ganz unvermittelt oder nach leichtem Druckgefühl auf der Brust, geringer Beängstigung, einem gelinden Schweißausbruch oder geringem einleitenden Schmerz im linken Arm mit einem ganz außerordentlich lebhaften Schmerz in der Herzgegend, verbunden mit einem Gefühl hochgradigster Beklemmung und Todesangst. Der Schmerz, der bald als bohrend, bald als ziehend, bald als ein unerträglicher Druck in der Herzgegend geschildert wird, beginnt meist in der Gegend der Herzspitze und strahlt nach oben oder unten oft weithin aus. Gelegentlich zieht er in die Arme, besonders in den linken, oder nach dem Rücken, nach Kopf und Nacken, auch in den Kiefer nach Art von Zahnschmerzen. Manchmal wird die Magengegend betroffen oder andere Teile des Abdomens; ja, bis in die Beine pflanzt sich der Schmerz fort. Dann kommen Anfälle vor, bei denen die Schmerzempfindung überhaupt nicht am Herzen beginnt, sondern von vornherein an einer anderen Stelle des Körpers auftritt, so daß Verwechslungen mit den verschiedensten Neuralgien oder anderen Schmerzanfällen denkbar sind.

Das Aussehen des Kranken im Anfall ist blaß. Er meidet jede unnötige Bewegung, aus Furcht, den qualvollen Zustand dadurch zu steigern.

Die Atmung ist bei reinen Anfällen nicht nennenswert beschleunigt, ja sie kann sogar aus Furcht vor Steigerung des Schmerzes zeitweise verhalten sein. Drang zu Harn- und Stuhlentleerung sowie Brechneigung treten gelegentlich hervor. Der Puls ist in der Regel klein und weich, beträchtlich beschleunigt, häufig stark unregelmäßig. Es kommen aber auch Anfälle mit sphygmomanometrisch sichergestellter deutlicher Drucksteigerung, das heißt also mit vasomotorischen Erregungen vor, was die Auffassung des ganzen Symptomenkomplexes als einer vasomotorischen Krise naherückt. Am Herzen lassen sich, wie beim Asthma cardiale, gelegentlich dauernde und vorübergehende Dilatationen nachweisen, accidentelle Geräusche können auftreten, doch kann auch jeder objektive Befund fehlen. Die Dauer der Anfälle wechselt zwischen wenigen Minuten und längeren Zeiträumen, ja ganzen Tagen (Status anginosus). Unmittelbar nach Beginn des Anfalles kann der Tod eintreten. Tod durch Angina pectoris ist häufig; *Bahrdt* sah unter den Todesfällen einer großen Lebensversicherung an Arteriosklerose 10% durch Herzschlag eintreten.

Beide Arten von Anfällen kombinieren sich hin und wieder im klinischen Bilde der Coronarsklerose, alternieren miteinander und wiederholen sich in den verschiedensten Zeitintervallen. Steigt die im Anfalle stark verminderte Herzkraft wieder, so sistieren die Erscheinungen eventuell lange Zeit; ähnliches tritt aber auch ein, wenn sich im Anschluß an die Anfälle eine dauernde starke Herzschwäche ausbildet oder wenn durch Schwielenbildung die erkrankten Muskelpartien eliminiert werden. Nach den Anfällen mahnt eine oft sehr lange andauernde, starke Bradycardie an das Fortbestehen der Coronarsklerose. Auch Irregularitäten ohne gleichzeitige Erscheinungen eigentlicher Herzschwäche lassen außerhalb der Anfälle Kranzarterienverkalkung vermuten. Leitungsunterbrechungen zwischen Vorhof und Kammer (Herzblock) mit verschiedenem Rhythmus beider Teile kommen vor; desgleichen der *Adams-Stokes*sche Symptomenkomplex, bestehend in exzessiver Bradycardie, *Cheyne-Stokes*schem Atmen mit Schwindel oder Bewußtseinsstörungen in den Atempausen und eventuellen Konvulsionen. *v. Romberg* beobachtete Anfälle von paroxysmaler Tachycardie als Einleitung der Herzstörung.

Von objektiven Symptomen, die man bei Kranken nachweisen kann, welche anamnestisch Anfälle von cardialem Asthma oder Angina pectoris schildern, sind außer den Anzeichen einer etwa bestehenden chronischen Herzmuskelinsuffizienz besonders die Erscheinungen einer Sklerose der Aorta ascendens bemerkenswert. Ist die aufsteigende Aorta stärker verändert, so kann man außer gelegentlich nachweisbarer Erweiterung Schlängelung und Verlängerung sowie auch abnormem Ursprung und Pulsdifferenzen der aus dem Aortenbogen entspringenden großen Gefäße, vor allem im Jugulum abnorme Pulsationen namentlich während des Schluckaktes fühlen oder sogar sehen. Auch in den Sternalenden der rechten oberen Intercostalräume sind die Pulsationen oft fühlbar, vor allem aber hörbar. Dabei findet sich recht häufig rechts im oberen Teile des Sternums und dicht daneben eine Dämpfung, wenn man bei leiser Percussion an identischen Stellen rechts und links untersucht. Man hört weiche, unmittelbar mit der Herzkontraktion einsetzende systolische Geräusche und einen nicht nur verstärkten, sondern häufig ausgesprochen klingenden zweiten Aortenton. Eine leichte Dämpfung im Sternalende des zweiten Intercostal-

raumes rechts, sowie ein akzentuierter oder klingender zweiter Aortenton sind jedenfalls Erscheinungen, die auch ohne kompliziertere Methoden nachgewiesen werden können und in sehr zahlreichen Fällen die Diagnose stützen dürften.

Vor dem Röntgenschirm sieht man bei dorsoventraler Durchleuchtung zuerst gewöhnlich eine Verbreiterung des Gefäßschattens nach links und oben, erst bei stärkeren Graden der Veränderung findet sich auch eine Verbreiterung nach rechts. Bei schräger Durchleuchtung von links hinten nach rechts vorn zeigt sich der ganze Gefäßschatten gleichmäßig verbreitert und nach oben verlängert.

Das Herz kann durch die Verlängerung der aufsteigenden Aorta nach abwärts gerückt werden, so daß der Spitzenstoß weit nach unten und links verlagert erscheint. Auch wird eine abnorm starke Beweglichkeit des Herzens namentlich beim Übergang aus der Rückenlage in die linke Seitenlage beobachtet; der Spitzenstoß kann dabei bis zu 8 *cm* nach auswärts verlagert werden, während seine normale Verschieblichkeit beim Übergang in linke Seitenlage nur etwa 3·5 *cm* beträgt.

Die Verlängerung und Erweiterung der aufsteigenden Aorta geht ohne scharfe klinische oder anatomische Grenze in die Ausbildung spindelförmiger Aneurysmen über. Kompressions- und Verdrängungserscheinungen, Recurrenslähmungen, Pupillenstörungen und Schmerzen weisen auf solche särkeren Ausbuchtungen hin. Die Durchleuchtung läßt ihren Sitz und ihre Größe feststellen. Auch sackförmige Aneurysmen entstehen hin und wieder auf der Grundlage sklerotischer Aortenerkrankung, in der Regel aber verdanken sie ihre Entstehung einer luetischen Mesaortitis. Sie finden in einem eigenen Kapitel dieses Werkes ihre ausführliche Besprechung.

Wie mit Kranzarterienerkrankung kann die Sklerose der aufsteigenden Aorta auch mit Verhärtungsprozessen der Aortenklappen verbunden sein. Gerade an den Herzklappen kommen arteriosklerotische Prozesse ja schon in frühem Lebensalter vor. *Aschoff* berichtet von einer arteriosklerotischen Veränderung der Mitralis bei einem Kinde von einem Jahr. Nach einer Statistik *Mengels*, die 670 an der Leipziger Klinik beobachtete Klappenfehler umfaßt, waren 12·3% derselben arteriosklerotischen Ursprunges. Die Erscheinungen, welche solche arteriosklerotische Aorteninsuffizienzen respektive -Stenosen machen, sind in diesem Werke bereits bei der Besprechung der Klappenfehler geschildert.

* * *

Nächst den Herzveränderungen spielen vor allem die Kombinationen von Arteriosklerose mit Nierenerkrankungen eine praktisch enorm wichtige Rolle. Nur muß hier von vornherein hervorgehoben werden, daß wir bei diesem Wechselspiel von krankhaften Veränderungen über Ursache und Wirkung im Einzelfall noch nicht genügend unterrichtet sind, so daß es sich im wesentlichen um die Mitteilung von Beobachtungen handelt, deren Deutung noch vielfach zur Diskussion steht. Sicher kann es keinem Zweifel unterliegen, daß in zahlreichen Fällen zunächst eine durch Nierenveränderungen bedingte Drucksteigerung im arteriellen System auftritt, die allen anderen Krankheitserscheinungen (Albuminurie, Zylindrurie, Polyurie, Herzveränderungen) unter Umständen vorausgeht und daß diese Drucksteigerung im weiteren Verlaufe der Krankheit von arteriosklerotischen Gefäß-

veränderungen gefolgt wird. Aber schon bei dieser einfachen Lage der Dinge bleibt es zweifelhaft, ob die Arteriosklerose vorwiegend auf die mechanischen Momente der vermehrten Spannung oder auf gewisse andere, möglicherweise chemische Ursachen zurückzuführen ist, welche vielleicht die gemeinsame Wurzel beider Übel darstellen. Jedenfalls wird in diesen Fällen das Bild der interstitiellen Nephritis im weiteren Verlaufe durch die der Arteriosklerose eigentümlichen Herz-, Hirn-, Darm- und Augenstörungen noch besonders charakterisiert werden können.

Auf der anderen Seite disponiert bestehende Arteriosklerose ihrerseits besonders zur Entstehung interstitieller Nephritis. Ob dabei die Dinge so einfach liegen, wie bei der Entstehung der arteriosklerotischen Herzschwielen, daß durch unzureichende Blutzufuhr die Glomeruli veröden und nunmehr fortschreitende Bindegewebswucherung zur Bildung einer wirklichen arteriosklerotischen Schrumpfniere führt, scheint mindestens zweifelhaft. Auch hier dürfte vielmehr wieder die Annahme nahe liegen, daß eine zunächst unbekannte Noxe chemischer Natur die Nierenveränderungen hervorruft, daß dieselbe aber in arteriosklerotisch veränderten und deshalb mangelhaft durchbluteten Nieren leichter angreifen kann als in gesunden. Wie nun diese Dinge im einzelnen entstehen mögen, in jedem Falle finden wir äußerst häufig Arteriosklerose bei Schrumpfniere, respektive Schrumpfniere bei Arteriosklerose und es scheint bei der Unklarheit der Genese vieler dieser Fälle auch für die pathologisch-anatomische Untersuchung, auf die *Aschoff* erst jüngst hingewiesen hat, zweckmäßig, nach dem Vorgang von *v. Romberg* einstweilen bei der obigen rein beschreibenden Bezeichnung stehen zu bleiben. Bessere Klärung wird hier nicht aus den ausgesprochenen klinischen oder anatomischen Befunden, sondern aus der Beobachtung des Ablaufes solcher Fälle von den allerersten Anfängen bis zum Tode sowie eventuell aus dem Tierexperiment zu erhoffen sein.

Im klinischen Bilde der Schrumpfniere bei Arteriosklerose treten nun Herzbeschwerden sehr frühzeitig und in charakteristischer Weise hervor. Sie führen wohl die meisten Patienten zunächst zum Arzt. Das Herz erweist sich bei der Untersuchung vergrößert, zunächst im wesentlichen nach links, später namentlich mit Eintritt von Dekompensationen auch nach rechts. Ein hebender Spitzenstoß weist bei leidlich kompensierten Kranken in der Regel auf eine deutliche Hypertrophie der linken Kammer. Auch die meisten sogenannten idiopathischen Herzhypertrophien sowie die eigenartigen Herzstörungen der Biertrinker und Schlemmer dürften durch komplizierende nephritische Prozesse bedingt sein. Systolische Geräusche an der Spitze, akzentuierte zweite Töne an den großen Gefäßen sind häufige Erscheinungen, so daß in manchen Fällen die Annahme einer Mitralinsuffizienz nahe liegen kann. In der Regel fällt aber schon bei der Herzuntersuchung auf, daß der zweite Aortenton stärker akzentuiert ist als der zweite Pulmonalton. auch hat er häufig deutlich klingenden Charakter. Bei der Untersuchung des Pulses findet sich außer etwaigen Veränderungen der Gefäßwand eine deutlich vermehrte Spannung (namentlich an den großen Gefäßen, wie Carotis und Femoralis, gut fühlbar), die eventuell in grellem Gegensatz zu den Erscheinungen einer etwaigen Dekompensation zu stehen scheint. Finden sich andauernd Druckwerte von 160—170 *mm* Hg nach *v. Recklinghausen* und darüber, so wird man nach dem Vorgange *v. Rombergs* wohl fast ausnahmslos zu der Annahme berech-

tigt sein, daß die Herzveränderung nicht nur durch Arteriosklerose, sondern vor allem durch eine komplizierende Nephritis bedingt ist, selbst wenn diese letztere sonst keine deutlichen anderweitigen Erscheinungen macht. Bei stärkeren Dekompensationen müssen schon normale Druckwerte nach dieser Richtung hin verdächtig erscheinen.

Auf die Erkrankung der Nieren lenken meist schon die anamnestischen Angaben der Kranken, daß sie nachts häufiger Wasser machen müssen als früher, das Augenmerk. Läßt man nachmessen, so kann man eine deutliche Polyurie feststellen. Bei der Betrachtung zeigt sich der Harn sehr hell und diluiert; das spezifische Gewicht ist bei kompensierten Kranken sehr niedrig, erreicht aber auch bei Dekompensationen nicht immer das normale Maß. Häufig besteht gar keine oder doch nur eine sehr geringfügige Albuminurie, in anderen Fällen wird reichlich Eiweiß ausgeschieden und es treten hyaline wie auch granulierte Zylinder auf. Nach *Lüthje* lassen sich bei genauer Untersuchung meist auch ohne Albuminurie Zylinder nachweisen.

Der Verlauf der Krankheit wird völlig von der mehr und mehr hervortretenden Herzschwäche beherrscht; leichtere urämische Erscheinungen kommen vor, schwere Urämie ist im Krankheitsbilde selten. Sieht man die Kranken zuerst im Stadium der Dekompensation, so kann sich die Beurteilung recht schwierig gestalten. Drahtpuls, Akzentuation des zweiten Aortentones, hebender Spitzenstoß sind verschwunden, die Harnmenge scheint normal, das spezifische Gewicht nicht deutlich erniedrigt; es besteht mäßige Albuminurie und Zylindrurie. So kann die Diagnose längere Zeit durchaus im Zweifel bleiben, bis sich etwa die Kompensation wieder herstellt und nun das typische Krankheitsbild hervortritt. Leichter wird die Beurteilung, wenn während der Dekompensation, wie das in einzelnen Fällen geschieht, der Druck noch ansteigt, um später mit eintretender Kompensation wieder auf einen mäßig erhöhten Stand abzusinken. In jedem Falle wird der weitere Verlauf der Krankheit Klarheit bringen. Das Ende wird gewöhnlich durch immer wiederkehrende Herzschwäche herbeigeführt, wenn nicht ein Anfall von Angina pectoris oder eine Apoplexie eine plötzliche Katastrophe herbeiführt. Auch der hartnäckigen Pleuraergüsse solcher Kranken, die nach Punktion immer wiederkehren, sowie der Anfälle urämischen Lungenödems, die dem cardialen Asthma gleichen, wäre noch zu gedenken. Autoptisch findet sich das Herz bei diesen mit Arteriosklerose komplizierten Schrumpfnieren in der Regel in Diastole, während die genuine Schrumpfniere es in Systole stillzustellen pflegt.

Kurz hinzuzufügen wäre noch, daß bei den aus der *v. Müller*schen Klinik beschriebenen Krankheitsbilde der Polycythaemia hypertonica, das außer den der nephritischen Hypertonie eigenen Kreislaufveränderungen vor allem durch eine sehr starke Vermehrung der roten Blutkörperchen (bis zu 11 Millionen im Kubikmillimeter Blut sind beobachtet) charakterisiert ist, ähnliche Zustände wie die eben geschilderten auftreten können.

* * *

Nächst den Nierenveränderungen spielen in der Praxis vor allem die Gehirnerscheinungen der Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Thrombosen und Rupturen der sklerotisch veränderten Hirngefäße führen unter den bekannten, hier nicht näher zu schildernden Erscheinungen zu mehr minder

plötzlicher Ausschaltung der verschiedensten Teile des Gehirnes. Namentlich die eigentlichen Apoplexien stellen ein großes Kontingent zu den Todesfällen an Arteriosklerose. Auch Thrombosen und Rupturen der Augengefäße werden häufig beobachtet, am meisten naturgemäß bei den mit Nephritis komplizierten Hochdruckfällen. *Münzenmaier* fand in meiner Poliklinik, daß unter Hypertonikern mit Arteriosklerose nicht weniger als 10% Gefäßveränderungen an den Augen hatten. Gelegentlich lassen sich auch an der Netzhaut deutlich sklerotische Veränderungen der Gefäße mit dem Augenspiegel direkt feststellen, doch entsprechen diese Befunde durchaus nicht immer gleichartigen Veränderungen der Hirngefäße.

Außer diesen hochgradigen Störungen kommen nun an den Hirngefäßen noch leichtere, funktionellen Anomalien offenbar sehr nahestehende Veränderungen vor, die zu ganz umschriebenen klinischen Bildern führen können und zuerst von *Windscheid* und *Erlenmeyer* näher beschrieben worden sind. Offenbar handelt es sich dabei zunächst im wesentlichen um eine Beeinträchtigung des Spieles der Hirnvasomotoren ohne ernstere anatomische Veränderungen; wenigstens vermißte *Homburger* in entsprechenden klinischen Fällen autoptisch gröbere Befunde an den Hirngefäßen. Klinisch gleichen die in Betracht kommenden Krankheitsbilder denen schwerer depressiver Neurasthenie. Nur treten die nervösen Erscheinungen nicht wie gewöhnlich in jungen Jahren, sondern bei vorher nicht nervösen Menschen erst in der zweiten Hälfte des Lebens hervor. Neben starker Reizbarkeit und Erregbarkeit in gemütlicher, gelegentlich auch sexueller Beziehung bestehen Gefühle von Druck und Eingenommensein des Kopfes. Die Kranken schlafen schlecht, leiden an Beängstigungen, ihr Gedächtnis läßt nach, jede selbständige geistige Tätigkeit, jede Möglichkeit einer Entschlußfassung kann schwinden. Der Gedankenkreis wird immer enger, völlige Demenz kann namentlich bei Trinkern das Ende sein. In späteren Stadien der Krankheit kommen auch Schwindel, Ohnmachten, epileptoide Anfälle und vorübergehende Sprachstörungen vor und leiten zu den mit unmittelbarer Lebensgefahr verbundenen Zuständen der schweren Hirnarteriensklerose über. Alle Momente, die drucksteigernd wirken, sollen die Beschwerden verschlimmern, was unter Umständen von differentialdiagnostischer Bedeutung sein kann.

* * *

Im Splanchnicusgebiet kann die Arteriosklerose unter dem Bilde der sogenannten Plethora abdominalis der alten Ärzte zum Ausdruck kommen. Meist handelt es sich dabei um reichlich lebende, aufgeschwemmte blasse oder auch vollblütige Menschen der besseren Kreise mit unzureichender körperlicher Bewegung. In der Regel besteht gleichzeitig Herzschwäche. Obstipation, Hämorrhoidalbeschwerden, Meteorismus, Magenstörungen, Leberschwellungen gehören zum Krankheitsbilde.

Ist die Arteria mesenterica superior besonders stark befallen, so heben sich aus dieser großen Gruppe von Beschwerden einzelne krisenartige Störungen besonders scharf ab, die in ihrem Kommen und Gehen mit der Angina pectoris gewisse Ähnlichkeit haben. Anfallsweise und unvermittelt treten heftige Schmerzen in der Nabelgegend auf. Einzelne Darmschlingen, vorzugsweise das Colon ascendens und transversum treten stark meteoristisch gebläht hervor, ohne daß sich, wie beim Ileus, Steifungen

nachweisen ließen. Dabei besteht starke Verstopfung. Bald stehen mehr die Schmerzen, bald mehr der Meteorismus im Vordergrund, bald bestehen beide Erscheinungen nebeneinander. Die Auslösung der Anfälle scheint gelegentlich durch die Nahrungsaufnahme, speziell durch die Füllung des Magens zu erfolgen. Der Symptomenkomplex ist von *Ortner* näher beschrieben und mit dem Namen der Dyspragia intermittens arteriosklerotica belegt worden. Er darf nicht mit Anfällen von Angina pectoris verwechselt werden, bei denen der Schmerz hauptsächlich im Bauch lokalisiert ist (angine de poitrine pseudogastralgique *Huchards*). Unter Umständen kann die Krankheit der Vorbote arteriosklerotischer Darmgangrän sein, die in seltenen Fällen unter den Erscheinungen einer Colitis oder Appendicitis ad finem führt. Die Entstehung der gewöhnlichen Anfälle ist wohl in ähnlicher Weise zu denken wie bei der Angina pectoris. Es besteht eine Unfähigkeit der Arterien, sich entsprechend gesteigerter Funktion der Organe zu erweitern und so mehr Blut zuzuführen. Infolge der relativ unzureichenden Blutzufuhr treten sensible Störungen auf, die ihrerseits vielleicht einen Gefäßkrampf auslösen, der die Durchblutung weiter beschränkt.

Als Folge einer ausgebreiteten Sklerose der Pankreasarterien ist in einigen Fällen Diabetes beobachtet worden *(Fleiner)*. Hier wird also der Diabetes ursächlich durch die Arteriosklerose hervorgerufen, während man sonst im allgemeinen den Eindruck hat, daß ein bestehender Diabetes die Ausbildung der Gefäßveränderung wenn auch nicht ursächlich hervorruft, so doch sicher begünstigt. In einzelnen Fällen, in denen Diabetes auf arteriosklerotischer Grundlage entstanden war, sah *Hoppe-Seyler* eine Verödung der *Langhans*schen Inseln infolge der Gefäßveränderung. In anderen seltenen Fällen wird von dem Auftreten eines foudroyant verlaufenden Diabetes auf Grund arteriosklerotischer Gangrän des Pankreas berichtet.

* * *

Höchst bemerkenswert ist es nun, daß in den peripheren Gebieten trotz der sehr großen Häufigkeit der Arteriosklerose an den Extremitäten körperlich arbeitender Menschen doch lange nicht so zahlreiche Störungen auftreten wie in den zentralen. Ob dieses gegensätzliche Verhalten nur aus der im allgemeinen reichlicheren Anastomosenbildung in der Peripherie zu erklären ist, erscheint durchaus zweifelhaft. *Bier* hat ja bekanntlich auch eine Verschiedenheit im Verhalten der Kapillaren im Körperinnern und in der Peripherie angenommen, und in der Tat kann man sich dem ganz allgemeinen Eindruck nicht verschließen, daß die lebenswichtigen und zarter angelegten inneren Organe bezüglich ihres Kapillarkreislaufes wesentlich andere Verhältnisse darbieten als die robusteren Teile der Körperperipherie.

Die hochgradigsten Veränderungen peripherer Gefäße, die zu fast vollständigem Verschluß ganzer Arterienstämme eventuell mit samt ihren Collateralen führen, zeitigen Gangrän der betroffenen Gliedmaßen. Hohes Lebensalter und Diabetes disponieren in bekannter Weise zu der Störung. Der trockene oder häufiger feuchte gangränöse Prozeß entwickelt sich besonders gern im Anschluß an eine mit leichter Entzündung komplizierte kleine Verletzung an einer Zehe. Daß größere Wunden seine Entstehung besonders begünstigen, ist aus der chirurgischen Erfahrung bei Diabetikern hinreichend bekannt. Von der Ursprungsstelle greift der Brand unter heftigen initialen Schmerzen eventuell auf Fuß und Unterschenkel über.

Häufig gehen dem eigentlichen Brand längere Zeit Störungen der sensiblen und motorischen Funktionen voraus. Hierher gehört das von *Charcot* zuerst beschriebene, von *Erb* näher studierte intermittierende Hinken, die Claudicatio intermittens, wie sie bei nervösen und ausgesprochen neurasthenischen Menschen schon in jüngeren oder mittleren Jahren auftritt. Während sich in der Ruhe keinerlei Störungen zeigen, treten nach einigen Schritten Parästhesien in Gestalt von Kälte- oder Hitzegefühl, lästiger Spannung usw. an Fuß und Wade auf. Dabei werden die distalen Partien der unteren Extremitäten auffallend blaß, cyanotisch und kühl. Bald stellt sich ein Gefühl starker Spannung ein und endlich kommt es zu Krämpfen und völliger Starre der Muskulatur. Nachdem dann die durch den schmerzlichen Krampf unterbrochene Bewegung einige Zeit sistiert hat, verlieren sich die Erscheinungen völlig. Im Laufe der Zeit aber treten die Beschwerden bei immer geringeren Bewegungen hervor, und schließlich werden die Beine atrophisch und unbrauchbar. Untersucht man das Gefäßsystem, so findet man schon frühzeitig eine Verkleinerung oder ein völliges Fehlen der Pulse an der Intermetatarsea dorsalis prima und an der Tibialis postica. Dabei fühlt man gewöhnlich eine starke Rigidität der Gefäßwand, eventuell Knötchen und Kalkeinlagerungen. Die Hauttemperatur des Fußrückens kann bei einseitigem Auftreten der Krankheit deutlich geringer sein als auf der anderen Seite. Da nun aber die geschilderten Gefäßanomalien an den Füßen gar nicht so sehr selten bei älteren Personen zu beobachten sind, ohne daß eine Claudicatio auftritt, so liegt die Annahme nahe, daß es sich bei der Auslösung der geschilderten Erscheinungen, wie bei der Angina pectoris und der Dyspragia intermittens, wohl nicht nur um den stabilen Zustand der nachweisbaren Gefäßveränderung, sondern um anfallsweise auftretende Krämpfe handelt, die ausgelöst werden, sobald der Muskel bei Arbeitsleistung durch die verengten Gefäße nicht mehr genügend Blut bekommt und nun mehr eine Reizung sensibler Nervenendigungen erfolgt.

Weit seltener als am Bein treten ähnliche Erscheinungen auch am Arm auf. Am Auge hat *Wagenmann* Gefäßkrämpfe im Fundus direkt sehen können, sobald vorübergehende Funktionsstörungen auf arteriosklerotischer Basis (passagere Amaurose) auftraten.

In noch ausgesprochenerem Zusammenhang mit nervösen Allgemeinerscheinungen, wie die Claudicatio intermittens, stehen die mit Rigidität und schlechter Funktion der Arterienwand einhergehenden vasomotorischen Neurosen, die unter dem Namen der *Raynaud*schen Krankheit, der Erythromelalgie und der Akroparästhesien beschrieben werden. Eine eingehende Schilderung dieser Zustände gehört nicht hierher. Dagegen ist erwähnenswert, daß schon *Castellino* und *Cardi* die rigiden Arterien derartiger Kranker sehr wenig reaktionsfähig fanden, und daß *v. Romberg* und ich bei einigen Fällen gar keine plethysmographisch nachweisbaren Kältereaktionen bekamen. *H. Curschmann* fand diese Befunde vielfach bestätigt. Die Funktion solcher Arterien ist also nach gewisser Richtung hin völlig aufgehoben, während die tägliche Beobachtung lehrt, daß gewisse, vom Körper selbst ausgehende, offenbar pathologische Nervenreize sowohl starke Verengerungen, wie enorme Erweiterungen der Arterien hervorrufen können. Hier liegt also eine dissoziierte Funktionsstörung vor.

Die allerleichtesten Störungen finden sich bei zahlreichen Arteriosklerotikern in Gestalt von Kältegefühl an Händen und Füßen, von Ab-

sterben, Einschlafen und Klopfsensationen und bilden eine Quelle von Klagen seitens empfindlicher Kranker.

* * *

Einer besonderen Besprechung bedürfen endlich noch die eigenartigen Befunde, die man am Gefäßsystem mancher jugendlicher Personen erheben kann. Man findet bei jungen Leuten zur Zeit der Pubertät und bis hinauf in das Alter von etwa 25 Jahren deutlich dickwandige Arterien, bei deren Betastung sich zunächst schwer sagen läßt, ob eine Zunahme der muskulösen oder bindegewebigen respektive elastischen Elemente die Ursache der Rigidität ist. *v. Romberg* sah die ersten klinisch nachweisbaren Veränderungen der Art im Alter von 12 Jahren, *Seitz* berichtet von Fällen im Alter von 12, 13 und 14 Jahren; autoptisch sind atheromatöse Prozesse der Aorta von *Fischl* bei einem Kind von 5 Monaten, von *Martin* im 9., von *Filatow* und *Hahn* im 12., von *Sanné* und *Chiari* im 13. Lebensjahre sichergestellt worden. Untersucht man die verdickten Arterien solcher jugendlichen Individuen plethysmographisch, so erweisen sie sich in der Regel als vermindert funktionstüchtig. Auf der anderen Seite kommen aber bei muskelkräftigen jungen Menschen palpatorisch sehr ähnliche Befunde vor, bei denen man eine normale oder sogar hypernormale Funktion nachweisen kann. Auch ist auffallend, daß viele von diesen rigiden Gefäßen junger Leute zu verschiedenen Zeiten einen verschiedenen Palpationsbefund darbieten, so daß die Annahme nahe liegt, es möchte sich in einer Anzahl derartiger Fälle um abnorme Kontraktionszustände der Gefäßmuskulatur handeln. Bei den Patienten mit funktionsuntüchtigen Arterien findet sich von seiten des Herzens häufig eine in Gestalt eines hebenden Spitzenstoßes nachweisbare deutliche Hypertrophie der linken Kammer, sowie ein akzentuierter zweiter Aortenton. Der Blutdruck pflegt sich an der oberen Grenze des Normalen zu bewegen, oder liegt etwas darüber. *v. Romberg* sah öfter Netzhautblutungen bei solchen Kranken.

Die eigenartigen Erscheinungen sind, wie oben erwähnt, zuerst von *Fräntzel* beschrieben worden, der im siebziger Kriege eine Anzahl derartiger Kranker den Strapazen des Feldzuges erliegen sah und bei seinen Autopsien auch sklerotische Veränderungen der Gefäßwand nachweisen konnte. *v. Romberg* hat die Beobachtungen unter dem Bilde der juvenilen Arteriosklerose zusammengefaßt, macht aber ausdrücklich darauf aufmerksam, daß man im einzelnen klinischen Falle noch außerordentlich wenig über die wahre Natur der Dinge unterrichtet ist, und daß speziell über das weitere Schicksal der Kranken noch wenig gesagt werden kann. Im Hinblick auf die häufig gleichzeitig bestehende orthostatische Albuminurie weist er besonders auf die Möglichkeit versteckter oder abgelaufener Nierenerkrankungen hin. *v. Krehl* und *Krauss* ziehen im Hinblick auf die vielfach beobachtete Tropfenform des Herzens bei solchen Kranken abnorme Wachstumsverhältnisse des ganzen Gefäßsystemes (Hypoplasien?) in Betracht. In jedem Falle wird man mit der Beurteilung dieser Art von Gefäßveränderungen bis zu einem gewissen Grade zurückhaltend sein müssen, und speziell die prognostische Frage, ob solche Kranke später notwendig schwere destruktive Gefäßveränderungen bekommen müssen, vor der Hand durchaus offen lassen.

* * *

Über den Verlauf der arteriosklerotischen Prozesse läßt sich etwas Einheitliches nicht sagen. Er wird ganz von der jeweils eintretenden Lokalisation beherrscht. Daß die einmal vorhandenen Veränderungen nicht nur nicht rückbildungsfähig sind, sondern eine unverkennbare Neigung zur Progredienz haben, braucht nicht hervorgehoben zu werden. Damit ist aber noch keineswegs bestimmt, daß die leichteren Störungen an den inneren und selbst recht schwere Veränderungen an den peripheren Teilen nicht durch lange Zeit zum Stillstand kommen, und daß bereits eingetretene Funktionsstörungen der Organe sich wieder wesentlich bessern, ja völlig schwinden können. Jedenfalls ist die früher übliche, äußerst pessimistische Beurteilung der Krankheit durchaus nicht bei allen Lokalisationen derselben gerechtfertigt.

Pathologische Anatomie.

Geht man zur Betrachtung der Gewebsveränderungen über, die sich autoptisch bei Arteriosklerotikern finden, so läßt sich eine Übereinstimmung der Meinungen am leichtesten bei den ganz schweren Veränderungen erzielen. Fühlt man während des Lebens in der Körperperipherie ausgesprochene Gänsegurgelarterien mit knirschenden Kalkplatten, so wird über die histologische Auffassung der schweren destruktiven Gewebsveränderungen nicht der leiseste Zweifel entstehen können. Findet sich aber klinisch nur eine leichte, eben nachweisbare, vielleicht mit gewissen mäßigen Funktionsstörungen der Gefäßwand einhergehende Rigidität der Gefäßwand, so ergeben sich bei unseren derzeitigen Anschauungen nicht nur zwischen Klinikern und Pathologen, sondern auch unter diesen letzteren selbst recht differente Auffassungen. Die älteren Pathologen möchten im allgemeinen die Bezeichnung „Arteriosklerose“ im wesentlichen für die mit schwerer atheromatöser Destruktion einhergehenden Gewebsveränderungen reserviert wissen und sind demgemäß geneigt, die leichteren nur durch Vermehrung des elastischen und Bindegewebes charakterisierten Störungen für wesensverschiedene Prozesse zu halten. In neuerer Zeit aber macht sich auch bei den Pathologen das Bestreben geltend, von den leichtesten und umstrittenen, eben aus dem Rahmen des für das betreffende Lebensalter physiologischen Zustandes heraustretenden Veränderungen eine Reihe aufzubauen, an deren anderem Ende jene schweren und durchaus eindeutigen destruktiven Bilder stehen.

Verfolgte man nun im Sinne dieser genetischen Auffassung die Ausbildung der arteriosklerotischen Veränderungen, so mußte sich naturgemäß die Aufmerksamkeit der Untersucher vorzugsweise auf die Intima richten, weil an ihr die ersten, mit den gewöhnlichen Methoden leicht nachweisbaren Krankheitserscheinungen aufzutreten pflegen. Die Erkrankung der Media und Adventitia erschien demgemäß mehr als sekundärer Vorgang. Ob sich diese Auffassung dauernd halten wird, muß nach dem klinisch beobachteten Werdegang der Dinge zweifelhaft erscheinen. Gerade das häufig wechselnde Verhalten des Palpationsbefundes leicht rigider Arterien legt neuerdings wieder die schon früher gemachte Annahme nahe, daß zunächst wohl rein funktionelle Zustandsänderungen der Media den allerersten Anfang der Krankheit bilden könnten, und daß die ersten anatomisch nachweisbaren Intimaveränderungen vielleicht erst sekundär dadurch bedingt sein möchten. Solange aber für diese ersten Beeinflussungen der

Media keine hinreichenden pathologisch-anatomischen Unterlagen vorhanden sind, muß mit der Schilderung der Intimaveränderungen begonnen werden.

Es ist das große Verdienst *Thomas* und seiner Schule, zuerst nachgewiesen zu haben, daß die Intima durchaus nicht in allen Lebensaltern die gleiche Beschaffenheit hat. *Jores* und seine Schüler haben die Entwicklung des physiologischen Zustandes der Innenhaut in den verschiedenen Lebensaltern weiter verfolgt, und so sind wir heute hinreichend orientiert, was wir in einem bestimmten Alter als normal ansehen dürfen, und was als pathologisch bezeichnet werden muß. Während man früher unter dem Einfluß der *Thoma*schen Schule annahm, daß die physiologische Intimaverdickung, die sich im Laufe der Jahre bis zu vollendetem Wachstum entwickelt, durch die bei Umschaltung des Nabelkreislaufes in den definitiven Zustand eintretende Blutdruckschwankung entstehen könne, hat man heute diese Anschauung völlig fallen gelassen und denkt mit *Fuchs* daran, daß die beim Wachstum notwendig auftretende Veränderung in der Längsspannung der Gefäße die Ursache der auftretenden Wandverdickung ist. In gleicher Weise ließe sich annehmen, daß die bei Drucksteigerungen hervortretende gesteigerte Querspannung das Ihrige zur Verhärtung des Gefäßes beitragen könnte. Nach den Untersuchungen von *Jores*, die von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt sind, entwickelt sich nun die physiologische Intimaverdickung an den großen Gefäßen (Aorta, Carotiden usw.) in folgender Weise:

Bei ganz jungen Kindern begrenzt sich die Intima gegen die Media durch eine völlig homogene elastische Lamelle, die nach innen in ein enges Gitterwerk längs verlaufender elastischer Fasern übergeht. *Aschoff* bezeichnet diese beiden elastischen Schichten als elastische Grenzlamelle und elastischen Grenzstreifen der Intima. Diese beiden elastischen Streifen beginnen nun, sich voneinander abzuheben, und zwischen ihnen entwickelt sich eine längs laufende Schicht glatter Muskelfasern, untermischt mit neuen feinen elastischen Streifen und Lamellen, die schon von *Thoma* so bezeichnete elastisch muskulöse Lage der Intima. An kleineren Gefäßen fehlt die elastisch muskulöse Lage, und an ihrer Stelle bildet sich eine Bindegewebsschicht aus. Weiterhin spaltet sich der am weitesten nach innen gelegene sogenannte elastische Grenzstreifen in mehrere neue Streifen (an der Aorta drei bis vier, an der Radialis zwei bis drei). Diese Lagen von mehreren elastischen Grenzstreifen sind von *Jores* als hyperplastische Schicht der Intima bezeichnet worden. So sind zur Zeit des vollendeten Körperwachstums in der Intima offenbar durch den Reiz der beim Wachstum auftretenden vermehrten Spannung (namentlich Längsspannung) neue elastische Gebilde entstanden, denn jede dauernde Erhöhung der Spannung des elastischen Gewebes wirkt offenbar als formativer Reiz und bewirkt eine Vermehrung dieses Gewebes, eine Hypertrophie. Damit ist die Gefäßwand in der Lage, den gesteigerten dynamischen Ansprüchen des Kreislaufes beim Erwachsenen zu genügen; denn elastisches Gewebe hat nach den *Triepel*schen Untersuchungen einen äußerst geringen elastischen Widerstand und dabei eine hohe Vollkommenheitsgrenze, das heißt, es ist leicht und weitgehend dehnbar und kehrt doch nach der Dehnung wieder sehr vollkommen zu seinem früheren Zustand zurück, ohne daß eine Überdehnung eintritt. Diese Periode der Ausbildung des elastischen Gewebes in der Intima, die mit der vollen Entwicklung des Organismus ihren Ab-

schluß erreicht, bezeichnet *Aschoff* als die „Wachstumsperiode oder aufsteigende Periode der Gefäßveränderungen“. Ist der Höhepunkt der Entwicklung erreicht, so bleiben die Gefäße nach den Untersuchungen von *Jores, Hallenberger, Schmiedl* und anderen zunächst längere Zeit unverändert in dem geschilderten Zustand. Mitte bis Ende der vierziger Jahre gehen sie aber allmählich in die dritte, von *Aschoff* als absteigende Periode der Gefäßveränderungen oder des Lebens der Gefäße bezeichnete Phase über, die durch die Entwicklung der senilen Sklerose charakterisiert ist. Daß es von dieser Regel zahlreiche Ausnahmen gibt, ist selbstverständlich. Einmal entwickeln sich eben sklerotische Prozesse unter dem Einfluß besonderer Schädlichkeiten schon sehr frühzeitig, auf der anderen Seite kann bis in das allerhöchste Alter jede Sklerosierung der Gefäße vermißt werden.

Sobald solche Sklerosierungen einsetzen, handelt es sich um krankhafte Prozesse im eigentlichen Sinne, die selbstverständlich um so schwerwiegender wirken müssen, in je jugendlicherem Alter sie sich entwickeln. In der weiteren histologischen Entwicklung zeigt sich nun ein äußerst charakteristischer Wendepunkt. Es wird nicht mehr ausschließlich elastisches Gewebe neu gebildet, sondern vor allen Dingen Bindegewebe in reicher Menge produziert. Warum von jetzt ab gerade Bindegewebe und nicht mehr elastisches Gewebe zum Einbauen in die Gefäße verwandt wird, erklärt sich ohne weiteres aus den physikalischen Verhältnissen. Das Bindegewebe besitzt einen großen elastischen Widerstand und eine geringe Vollkommenheitsgrenze, das heißt, es ist nur schwer und nicht stark dehnbar und kehrt nach eingetretener Dehnung nicht wieder vollständig zu seinem früheren Zustand zurück. Ein solches Gewebe wird zweckmäßig dann in die Gefäßwand eingebaut werden, wenn das elastische Gewebe, sei es nun vorzeitig durch gewisse Schädlichkeiten, sei es infolge des Alters, in ähnlicher Weise an Leistungsfähigkeit einbüßt, wie es von den elastischen Fasern der Lungen beim Emphysem bekannt ist. Hat die elastische Vollkommenheit der Gefäßwand abgenommen, so wird das Gefäßrohr dauernd überdehnt, es wird weiter und verläuft geschlängelt. So nimmt die Spannung ab und offenbar wirkt jede Abnahme der Spannung als formativer Reiz für die Bildung von Bindegewebe, das durch seinen großen elastischen Widerstand dieser Verminderung der Spannung entgegenzuwirken vermag. Es handelt sich also bei der Anbildung von Bindegewebe um einen kompensatorischen Vorgang, der durch Einbau minderwertigen Materiales die absteigende Periode der Gefäßentwicklung charakterisiert, während in der aufsteigenden Periode mit der Ausbildung des elastischen Gewebes eine echte Hypertrophie der Gefäßwand gegeben war.

Wie äußert sich nun die beginnende Minderwertigkeit des elastischen Gewebes histologisch in ihren ersten Anfängen? Zuerst wird offenbar die Kittsubstanz zwischen den einzelnen Fäserchen des elastischen Gewebes gelockert, so daß dessen Gefüge leidet *(Torhorst)*. Größere Mengen plasmatischer Substanzen treten in die Intima ein *(Ribbert)*; die Kittsubstanz quillt. Bald sammeln sich in der zerfallenden Kittsubstanz Fetttröpfchen an, so daß das ganze Gewebe eine besondere Affinität für Fettfarbstoffe erhält. Dieser Verfettungsprozeß beginnt in der elastisch-muskulösen Längsschicht oder im elastischen Grenzstreifen. Im Anschluß an die Verfettung *(Jores)*, gelegentlich aber zunächst auch ohne diese *(Torhorst* und *Hallenberger)* beginnt nun eine Zwischenlagerung von Bindegewebe

zwischen die elastischen Lamellen des Grenzstreifens und eine Auflagerung solchen Gewebes auf die elastisch-muskulöse Grenzschicht. Auch elastisches Gewebe wird noch neugebildet, tritt aber an Menge hinter dem Bindegewebe ganz bedeutend zurück. Im Weiterschreiten des Prozesses verfetten auch die Bindegewebszellen, sei es nun, daß sie das Fett aus der zerfallenden Kittsubstanz sekundär aufnehmen, sei es, daß sie gleichzeitig mit der Kittsubstanz primär fettig entarten. Dabei hat sich herausgestellt, daß die auftretenden Fetttropfen offenbar Cholestearin-Fettsäureverbindungen oder Gemische sind, denn sie erweisen sich als doppeltbrechend. Gehen nun die fettig entarteten Zellen und die zerfallende Kittsubstanz vollends zugrunde, so liegt das Cholestearin-Fettsäuregemisch frei im Gewebe, das Cholestearin kristallisiert aus und bildet die bekannten Tafeln in den atheromatösen Herden und die Fettsäuren verbinden sich mit Calcium, Kalium und Natrium zu Seifen. Später werden eventuell die Fettsäuren aus ihren Calciumverbindungen durch Phosphorsäure verdrängt und so entstehen die nächst den Cholestearintafeln so besonders charakteristischen Kalkablagerungen.

Außer der Fettinfiltration von Kittsubstanz und Zellen mit konsekutiver Cholestearinausscheidung und Kalkablagerung und außer der Bindegewebsneubildung kommt es nun noch zu Quellungen und hyalinen Verdichtungen im Bindegewebe, welche zur Verdickung und Zerstörung der Intima ihrerseits weiter beitragen. Sobald die Veränderungen bis an die innere Oberfläche der Intima vorgeschritten sind und diese rauh gemacht haben, lagern sich Thromben der Gefäßwand auf, welche bei ihrer Organisation zur weiteren Verdickung des Gefäßes beitragen.

Je nachdem die einfache Bindegewebswucherung im Vordergrund des Bildes bleibt oder aber schon frühzeitig stärkere fettige Entartungen und damit degenerative Prozesse sich ausbilden, kommt es nur zu dem einfachen Bilde der gewöhnlichen Sklerosierung oder zu dem der sekundären Degeneration infolge frühzeitig eingetretener Minderwertigkeit des elastischen Gewebes. Im letzteren Falle können sich zirkumskripte Herde ausbilden, die sich vorzugsweise an den Stellen des Gefäßsystems finden, welche mechanisch besonders stark beansprucht werden (Herzklappen, Aortenwurzel, Narbengebiet des Ductus Botalli, Abgangsstellen von Seitenzweigen sowohl in der Aorta als in größeren Gefäßen). Auch makroskopisch wird ja, je nachdem die sklerotischen Veränderungen in diffuser, die ganze Gefäßwand befallender Weise auftreten oder sich auf einzelne zirkumskripte Stellen beschränken, eine sogenannte diffuse und eine nodöse Form der Arteriosklerose unterschieden. Letztere kann die ganze Innenwand der Gefäße mit zahllosen kleinen Knötchen bedecken, so daß man mit Recht von einer Arteriitis deformans spricht. Wie aus den Verfettungsherden dann später allmählich die atheromatösen Geschwüre entstehen, ist nach dem oben geschilderten Werdegang der Dinge ohne weiteres verständlich. Dabei wäre noch zu bemerken, daß die diffuse Sklerose sich vorzugsweise an den gerade verlaufenden Arterien der Extremitäten findet, während die zirkumskripte Form besonders häufig an den geschlängelt verlaufenden inneren Gefäßen mit ihren zahlreichen Seitenzweigen vorkommt.

In dieser Schilderung der anatomischen Verhältnisse ist bisher ganz ausschließlich von der Intima die Rede gewesen; Media und Adventitia blieben ganz außerhalb der Betrachtung. Freilich hatte schon *Thoma* als

eigentliche Ursache der Arteriosklerose eine primäre Schwächung der Media angesprochen und *Köster* sah in der Media von den Vasa vasorum ausgehende chronisch-entzündliche Prozesse als die primären Veränderungen an, aber die neueren Forschungen führten dann wieder von der Media als primärem Krankheitssitz ab und wiesen fast ausschließlich auf die Intima hin. Die Mediaveränderungen, die mit ihren bindegewebigen Umwandlungen und starken Kalkherden das eigentliche Substrat der sogenannten Gänsegurgelarterien bilden, sollten stets sekundäre Erscheinungen sein. Demgegenüber weist schon *Marchand* auf körnige Trübungen und Bindegewebsbildungen in der Media über ganz kleinen Intimaherden und vereinzelt auch auf isolierte primäre Mediaerkrankungen hin. Neuerdings schreibt denn auch *Aschoff*, daß die Intimaveränderungen nur bei den großen Gefäßen vom elastischen Typ so stark in den Vordergrund treten, während sie an den muskulösen Arterien der Peripherie den bindegewebigen Umwandlungen sowie fettigen und kalkigen Entartungen der Media nachstehen, und daß die Mehrzahl der kalzifizierenden Medianekrosen doch wohl eine eigene, von dem charakteristischen Aufbau der peripheren Gefäße und ihrer besonderen Inanspruchnahme abhängige Form der Arteriosklerose ist. Und das stimmt mit gewissen klinischen Beobachtungen durchaus überein. Offenbar spielt eben bei der Genese der peripheren Arteriosklerose die Media doch eine große Rolle, die sich freilich bislang noch nicht scharf umschreiben läßt. Man gewinnt immer wieder den Eindruck, als ob bei jungen Menschen langdauernde funktionelle Störungen der Gefäßmuskulatur (gewissermaßen spastische Zustände) vorkämen und dieser Eindruck wird durch die oben bereits angedeutete Beobachtung verstärkt, daß die Rigidität mancher Arterien zu verschiedener Zeit sicher recht verschieden stark ist. Weitere Untersuchungen werden hier zeigen müssen, ob solche krampfhafte Zustände der Gefäße etwa mit einer Hypertrophie der Muskulatur einhergehen, wie wir sie bei der Schrumpfniere in so hohen Graden ausgebildet sehen, und ob sich im Anschluß hieran andere anatomische Veränderungen der Media vielleicht schon frühzeitig nachweisen lassen. Daß die durch Adrenalin erzeugten künstlichen Gefäßsklerosen vorzugsweise in kalzifizierenden Medianekrosen bestehen, sei hier nur nebenbei erwähnt.

Zuletzt sei hervorgehoben, daß auch die Adventitia sich in Gestalt von Bindegewebsbildung, Gefäßwucherung der Vasa vasorum und Rundzelleninfiltration an dem Prozeß beteiligt; doch wird niemand in diesen Veränderungen das eigentliche Wesen der Krankheit mehr sehen wollen.

Faßt man die obigen Ausführungen zur pathologischen Anatomie der Arteriosklerose zusammen, so kann man mit *Marchand* sagen: „Wir werden also zur Arteriosklerose im weiteren Sinne alle diejenigen Veränderungen zu rechnen haben, die zu einer Verdickung der Wand, besonders der Intima, führen, in deren Entwicklung degenerative Veränderungen (fettige Entartung mit ihren Folgen), Sklerosierung und Verkalkung (mit Einschluß der Verkalkung der Media), aber auch entzündliche und produktive Prozesse auftreten.“ Und entsprechend dieser Auffassung wird sich nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse die Krankheit am besten mit *Marchand* wie folgt definieren lassen: „Die Arteriosklerose ist eine progressive Ernährungsstörung der Gefäßwand, die mit Quellung, Verdickung und Sklerose der Intima, Vermehrung und Degeneration ihrer

zelligen Elemente einhergeht und zu partieller Nekrose, zu Zerfall und Verkalkung führt, an der sich, besonders an den Arterien der Extremitäten, die Media in hohem Grade beteiligt.“ Will man dann im Anschluß an diese Definition den von *Marchand* vorgeschlagenen Namen „Atherosklerose“ vorziehen, so ist damit insofern ein Fortschritt gegeben, als auf diese Weise besser zum Ausdruck kommt, daß nicht nur die Arterien, sondern das gesamte Gefäßsystem, vor allem auch die Herzklappen und die Venen Sitz der teils sklerosierenden, teils degenerativen Prozesse sein können. Das ganze Wesen der vielgestaltigen Krankheit wird sich naturgemäß schwer in einem einzelnen Worte ausdrücken lassen.

* *
*

Ganz von der Arteriosklerose zu trennen sind die Lokalerkrankungen der Gefäße bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei der Syphilis. Sie sind hier nicht näher zu besprechen. Nur soviel sei erwähnt, daß die luetischen Gefäßveränderungen mit miliaren Gummabildungen an der Media beginnen und erst sekundär die Intima beteiligen, wo sich scharf abgegrenzte narbenartige, weißliche Schwielen ausbilden, daß andrerseits aber die Lues auch zur Ausbildung echter Arteriosklerose disponiert und demgemäß beide Veränderungen sich gelegentlich kombinieren können. Die schwere Schädigung der Media ist wohl der eigentliche Grund der bei rein luetischer Endarteriitis so häufigen Aneurysmenbildung. Auch die Tuberkulose kann eine spezifische Arteriitis hervorrufen, sei es daß sie von außen her aus tuberkulös erkranktem Gewebe oder von innen her von embolischem Material auf die Gefäßwand übergreift. Endlich wären hier noch die durch regenerative Bindegewebswucherung bedingten Verdickungen der Gefäßwand zu nennen, wie sie in obliterierenden Arterien (Nabelarterie, Ligaturstellen, Thrombusorganisationen) auftreten. Ob die Gefäßveränderungen nach Typhus, Malaria, Polyarthritis und anderen Infektionen zur Arteriosklerose im engeren Sinne gehören oder ebenfalls spezifische Prozesse darstellen, ist noch unentschieden.

Ätiologie.

Bei Besprechung der Ursachen, welche zunächst zu Funktionsstörungen und später zu bleibenden Veränderungen der Gefäßwand führen und damit die geschilderten klinischen und anatomischen Verhältnisse bedingen, muß zunächst betont werden, daß wir über deren eigentliches Wesen noch durchaus nicht im Klaren sind. Die alte Auffassung der Krankheit als einer Alterserscheinung ist im Hinblick auf ihr neuerdings in sehr jugendlichen Jahren häufig beobachtetes Vorkommen verlassen. Daß alte Leute häufiger arteriosklerotisch sind als junge, findet seine Erklärung wohl wesentlich darin, daß sie im Laufe ihres langen Lebens reichlichere Gelegenheit gehabt haben, die Schädlichkeiten, welche dem Leiden zugrunde liegen mögen, auf sich einwirken zu lassen. Geht man diesen Schädlichkeiten näher nach, so zeigt sich, daß im wesentlichen zwei große Gruppen von Krankheitsursachen in Betracht gezogen werden, die rein physikalischen und die rein chemischen Momente. Das eine Schlagwort heißt Abnutzung, das andere Toxin. Welchem der Vorrang zu geben ist, steht dahin, wahrscheinlich spielen beide eine Rolle.

Für die Auffassung der Arteriosklerose als einer Abnützungserkrankung lassen sich sehr zahlreiche und einleuchtende Momente ins Feld

führen. Zunächst ist hier an die auffallende Häufigkeit schwerer arteriosklerotischer Veränderungen an den Extremitäten körperlich angestrengt arbeitender Menschen zu erinnern, während in auffallendem Gegensatz dazu bei gut situierten Personen die inneren Organe vorzugsweise befallen werden. *Bäumler* hatte schon früher auf die große Bedeutung gerade schwerer körperlicher Arbeit für die Entstehung der peripheren Arteriosklerose hingewiesen; *v. Romberg* hat sie auf Grund ausgedehnter Untersuchungen dauernd begründet. Er zeigte, daß unter den Männern einer schwer arbeitenden Landbevölkerung zwischen dem 30. und 39. Jahre schon ein Siebentel, zwischen dem 40. und 49. Jahre fast ein Drittel an Arteriosklerose litt, während bei den Frauen erst vom 60. Jahre ab die gleiche Häufigkeit der Krankheit wie bei den Männern anzutreffen war. Auch die Tatsache, daß bei den Weibern vorzugsweise die Beinarterien (*Remlinger* unter *v. Romberg*), bei den Männern eher die Armgefäße, und zwar besonders rechts befallen werden, spricht in dem gleichen Sinne. Hier wären auch die Menstruations- und Schwangerschaftssklerosen des Uterus und die Menstruations- und Ovulationssklerosen der Ovarialgefäße zu nennen, die von den Pathologen als spezifische Funktionssklerosen in einer besonderen Gruppe sklerotischer Prozesse abgehandelt werden. Bei Menstruation, Ovulation und namentlich bei Schwangerschaft werden die betreffenden Gefäße derartig gedehnt und serös durchtränkt, daß eine weitgehende Zerstörung der Elastica und Muskularis erfolgt. Bei der Rückbildung tritt dann an Stelle der ursprünglichen Elemente narbiges Bindegewebe mit reichlichen elastischen Fasern, und dadurch wird eine beträchtliche Rigidität der Wand bedingt. Das kann so weit gehen, daß ein weites, rigides Rohr übrig bleibt, in dem sich ein neues engeres Gefäß mit allen drei Schichten ausbildet, so daß zuletzt zwei ineinander geschachtelte Gefäße vorhanden sind.

Nächst der starken Inanspruchnahme und damit Abnutzung gewisser Gefäßgebiete durch eine besonders energische Funktion der betreffenden Körpergebiete werden weiterhin abnorme nervöse Erregungen beschuldigt, sei es, daß dieselben autochthon im Organismus entstehen, sei es, daß sie durch die Zufuhr gewisser Gifte hervorgerufen werden. *v. Romberg* sah unter 49 Männern, die schon vor dem 40. Jahre Arteriosklerose aufwiesen, 37mal deutliche Nervosität, meist ausgesprochene Neurasthenie. Es ist wohl denkbar, daß die häufigen und starken Schwankungen des Gefäßtonus, denen nervöse Menschen unterworfen zu sein pflegen, die Gefäße schon in jugendlichem Alter abnutzen können, und diese Möglichkeit wird um so näher liegen, je mehr andere Ansprüche in Gestalt von schwerer körperlicher oder geistiger Arbeit, von Genußsucht und überhaupt unrichtiger respektive für die Konstitution des betreffenden Individuums unzweckmäßiger Lebensweise gleichzeitig an das Gefäßsystem gestellt werden. Das Fehlen nervöser Erregungen ist denn vielleicht auch, wie *v. Romberg* hervorhebt, für die Seltenheit resp. den Mangel arteriosklerotischer Veränderungen bei Tieren in Betracht zu ziehen.

Weiter disponieren auch gewisse Krankheiten zur Entstehung der Arteriosklerose. Besonders gilt das von der interstitiellen Nephritis, die durch ihre enorm starke Beanspruchung des Gefäßsystemes infolge des andauernd hochgradig gesteigerten Druckes die Abnutzung der Gefäßwand beschleunigen soll. Doch darf auf der anderen Seite nicht vergessen wer-

den, daß beide Krankheiten auch unabhängig von diesen mechanischen Momenten sehr wohl als coordiniert aus der gleichen Ursache entstanden gedacht werden können. Speziell bei der arteriosklerotischen Schrumpfniere ist ja noch durchaus nicht klar, was Ursache und Wirkung ist, respektive ob nicht eine gemeinsame Noxe unbekannter Art angenommen werden muß. Weiter wird hier die Fettleibigkeit angeführt. Bei der Durchblutung eines abnorm voluminösen Körpers werden selbstverständlich gesteigerte Ansprüche an das Gefäßsystem gestellt. Namentlich in der Bauchhöhle wird der Blutumlauf durch die reiche Fettansammlung und durch gleichzeitig bestehende Verdauungsstörungen (Obstipation, Meteorismus) erschwert. Die geringe Neigung Fettleibiger zu Körperbewegungen unterstützt diese Behinderung der Zirkulation; und so ist es wohl verständlich, daß eine frühzeitige Abnutzung der Gefäßwand eintreten kann, die zu sklerotischen Veränderungen der Gefäße des Körperinnern, speziell zu der bei Fettleibigen so häufigen Coronarsklerose führt. Auf der anderen Seite ist aber auch zu bedenken, daß manche der Ursachen, welche die Fettleibigkeit herbeiführen (Völlerei, Alkoholabusus), auch primär zur Entstehung der Arterienerkrankung beitragen mögen. Endlich muß noch die Tatsache erwähnt werden, daß Kranke mit Aorteninsuffizienz infolge der starken Druckschwankungen in ihrem arteriellen System zu frühzeitiger Arteriosklerose neigen sollen.

Auch die starken Schwankungen der Gefäßweite bei rasch und unvermittelt einsetzenden Temperaturdifferenzen sind von *Erb* für die Genese der Arteriosklerose in Anspruch genommen worden. *v. Romberg* berichtet über einen Fall, bei dem sich eine starke Sklerose der Arteria dorsalis pedis bei einem Fischer fand, der viel in kaltem Wasser stehen mußte.

Durch Auslösung großer Gefäßkaliberschwankungen wirken wohl ebenfalls zahlreiche Genußmittel und toxische Stoffe, die für die Entstehung der Arteriosklerose verantwortlich gemacht werden, so zum Beispiel der Alkohol, Tabak, der Kaffee und Tee. Sie alle können gelegentlich offensichtlich zur Ausbildung stärkerer Gefäßveränderungen beitragen, während sie in anderen Fällen in den größten Mengen scheinbar ungestraft genossen werden.

Diese Tatsache leitet nun zu der Annahme über, die sich aus den Beobachtungen der Praxis aufdrängt, daß nämlich bei manchen Menschen eine besonders geringe Widerstandsfähigkeit der Arterien bestehen muß, daß eine gewisse familiäre und hereditäre Disposition für die Krankheit vorzukommen scheint. Trifft diese Annahme zu, so wird ohne weiteres verständlich, daß eine Häufung von Schädlichkeiten, wie sie oben geschildert wurden, die Krankheit an ganz bestimmten, eben jeweilig besonders stark in Anspruch genommenen Gefäßgebieten frühzeitig entstehen lassen muß. Ein solcher hereditär belasteter Mensch mit einem schwach angelegten Gefäßsystem (Hypoplasie, Tropfenherz) wird um so eher Arteriosklerose bekommen, je größer die Summe der Anforderungen ist, die durch die verschiedensten Tätigkeiten und Gewohnheiten, denen er huldigt, an seinen Kreislauf gestellt werden. Seine Arteriosklerose wird sich daher im allgemeinen besonders stark in den Gefäßgebieten lokalisieren, die er am meisten anstrengt.

Gegenüber dieser mehr mechanischen Auffassung der Krankheitsgenese wird nun in neuerer Zeit mit Nachdruck auf die Möglichkeit chemischer Noxen als eigentlicher Ursachen der Arteriosklerose hingewiesen. *v. Krehl* besonders ist der Meinung, daß nicht die Dehnung und Abnutzung der Gefäße der primäre Vorgang ist, sondern vielmehr eine direkte Schä-

digung der Elastika durch bestimmte, uns zunächst noch unbekannte Gifte. Die übrigen mechanischen Momente sollen später dazu beitragen, die primär toxisch geschädigten Arterien weiterhin zu destruieren. Wenn es nun bisher auch nicht recht befriedigend gelungen ist, durch verschiedene in Betracht kommende Gifte (Alkohol, Blei, Digitalispräparate, Hämostyptica, Jodkalium, Nicotin, Phloridzin, Chlorbarium) typische Arteriosklerose experimentell zu erzeugen, so geben doch die Mediasklerosen, die durch kontinuierliche Adrenalindarreichung erzielt worden sind (*Josué, Erb,* Literatur bei *Thorell*) sowie die Resultate *Loebs* bei Zufuhr gewisser Aldehyde Bilder, die wenigstens mit denen der peripheren Arteriosklerosen an kleinen und mittleren Gefäßen einige Analogien besitzen. Weiter ist es aber *Gilbert* und *Lion* sowie *Klotz* und zuletzt *Saltykow* gelungen, durch fortgesetzte Injektionen von Bakterientoxinen Gefäßveränderungen zu erzielen, die den typischen Bildern der menschlichen Arteriosklerose recht nahe stehen.

Demnach rückt die mit den Erfahrungen der Praxis in Einklang zu bringende Möglichkeit nahe, daß gewisse Infektionskrankheiten durch Toxine, welche das elastische Gewebe (vielleicht zunächst die Media) schädigen, eine besondere Disposition zur Entstehung der Arteriosklerose schaffen, welche bei Einwirkung der oben geschilderten mechanischen Schädlichkeiten an diesem oder jenem Teile des Körpers zu besonders frühzeitiger Erkrankung die erste Ursache abgibt. Die wesentliche, hauptsächlich von *Edgren* hervorgehobene Rolle, welche die Lues für die Entstehung der Arteriosklerose in allen Gegenden spielt, in denen sie häufig vorkommt, ließe sich auf diese Weise erklären. Auch die Beobachtungen *Bäumlers*, der anderen Infektionen (Malaria, Typhus, Polyarthritis) die Schuld an frühzeitiger Sklerose zuweisen wollte, werden so wieder näher gerückt. Endlich könnten außer infektiösen Noxen auch schädliche Stoffwechselprodukte des Körpers selbst (wie z. B. bei Gicht, Diabetes usw.) eine Rolle spielen.

Der Gedanke einer primären Schädigung der Gefäßwand durch infektiöse und andere Gifte wird um so einleuchtender, wenn man an die analoge Entstehung myokarditischer Prozesse denkt. Was den Herzmuskel schädigen kann, vermag vielleicht in ganz ähnlicher Weise auch die Gefäßmuskulatur zu zerrütten.

Zusammenfassend wird demnach über die Entstehung der Arteriosklerose wohl zu sagen sein: Der eigentliche Kern der Sache ist uns noch unbekannt. Möglich, daß in vielen Fällen toxische Stoffe (sei es von Infektionen, sei es von Stoffwechselanomalien, wie Gicht und Diabetes herrührend) primär die Intima oder die Media schädigen. Wahrscheinlich, daß starke Inanspruchnahme gewisser Gefäßgebiete durch die verschiedenartigen Anforderungen des Lebens eine weitere deletäre Rolle spielen. So tritt, je nach den wechselnden Schicksalen des einzelnen Individuums, die Krankheit bald früher, bald später hervor. Im Zweifelsfalle werden natürlich alte Leute im Laufe ihres Lebens den zahlreichsten Schädlichkeiten ausgesetzt gewesen und demgemäß in besonders großer Anzahl von der Krankheit befallen sein. Eine eigentliche Alterskrankheit aber ist sie nicht.

Diagnose.

Bei den diagnostischen Erwägungen muß noch einmal hervorgehoben werden, daß die Verteilung der sklerotischen Prozesse über den Organismus eine sehr ungleichmäßige sein kann und daß man demgemäß aus dem Fehlen entsprechender Veränderungen in der Peripherie niemals ihre Ab-

wesenheit auch an inneren Organen erschließen darf. Alle Details der diagnostischen Merkmale ergeben sich aus dem klinischen Teil. Differentialdiagnostisch wird man besonders bei Veränderungen der inneren Organe oft im Zweifel sein können. Namentlich die funktionellen Herzbeschwerden sowie Erscheinungen bei chronischer Herzmuskelinsuffizienz, bei Fettleibigkeit, bei Nephritis und beim Potatorium werden der Entscheidung, ob bereits ausgesprochene arteriosklerotische Veränderungen vorliegen oder nicht, oft Schwierigkeiten bereiten. Nur die genaueste Berücksichtigung anamnestischer Angaben (Anfälle von Angina pectoris und andere krisenartige Zustände) im Verein mit einer sehr genauen Untersuchung (Herzgröße, Herzaktion, Spitzenstoß, Verhalten des zweiten Aortentones, Dämpfung über der aufsteigenden Aorta, Vergrößerung des Aortenschattens, Blutdruckmessung und Urinuntersuchung) können hier nähere Aufklärung bringen.

Besondere Beachtung verdient auch die Möglichkeit der Verwechslung eigentlich arteriosklerotischer und im engeren Sinne luetischer Prozesse, wegen der großen therapeutischen Wichtigkeit einer richtigen Auffassung der eigentlichen Causa nocens. Die *Wassermann*sche Reaktion kann hier eventuell Klarheit bringen. Daß die Mitteilung der Diagnose an den Kranken nicht mit dem Wort Arterienverkalkung oder Arteriosklerose, sondern in entsprechender Umschreibung geschehen sollte, ist eine von *v. Romberg* mit Recht immer wieder hervorgehobene Forderung, die bei manchen Patienten direkt zu einer therapeutischen Notwendigkeit werden kann.

Prognose.

Auch bezüglich der Prognose muß auf den klinischen Teil verwiesen werden. Naturgemäß muß sie je nach dem Betroffensein dieser oder jener Organe eine völlig verschiedene sein. Man ist häufig erstaunt, zu sehen, wie Leute der körperlich arbeitenden Klassen mit starker peripherer Sklerose sehr lange Jahre ohne ernste Störungen ihres Allgemeinbefindens leben und arbeiten können, während Patienten der sog. besseren Praxis mitten aus einem erfolgreichen Schaffen durch Coronarsklerose oder Veränderungen der Nieren-, Hirn- und Darmarterien herausgerissen werden, ohne daß bis zum Eintritt schwerer und schwerster Störungen von dem Bestehen einer Arteriosklerose irgend etwas bekannt gewesen zu sein brauchte. Entsprechend der Irreparabilität der Krankheit und ihrer Neigung zur Progredienz muß eben die Beteiligung lebenswichtiger Organe stets als ein sehr ernstes Ereignis angesehen werden, während das Befallensein der Extremitäten durchaus nicht unter allen Umständen eine quoad vitam pessimistische Auffassung rechtfertigt.

Der prognostisch unklarste Punkt liegt immer in der Beurteilung beginnender Rigidität der Gefäße bei jungen Leuten. Wir wissen noch zu wenig von der Natur dieser leichten Rigiditäten und ihrer Klassifizierung, als daß sich da etwas einigermaßen Sicheres sagen ließe. Erst ausgedehnte Beobachtungen des Verlaufes solcher im wesentlichen in den letzten 10 Jahren bekannt gewordener Fälle werden zeigen können, ob nun wirklich die meisten jungen Menschen mit rigiden Arterien später ausgesprochen degenerative Gefäßveränderungen bekommen müssen.

Therapie.

Bezüglich prophylaktischer Maßnahmen ließe sich vielleicht einiges erreichen, wenn man nervöse junge Leute mit Neigung zu leichter Rigidität

der Gefäße in eine ihren Kräften und Fähigkeiten entsprechende Lebensstellung zu bringen sucht und bei ihnen auf eine regelmäßige, von allen Exzessen freie Lebensführung hinzuwirken strebt, so daß sie sich mit ihrem bestehenden Defekt in zweckmäßigster Weise ausgleichen können. Die rechtzeitige Behandlung akquirierter Lues dürfte hier ebenfalls eine Rolle spielen.

Bestehen bereits ausgesprochene arteriosklerotische Veränderungen, so ist vor allem deren rascher Progredienz in ähnlicher Weise entgegenzuwirken. Das Ziel der eigentlichen Behandlung aber ist nicht die Veränderung selbt, sondern die durch sie hervorgerufene Störung, namentlich soweit sie noch funktioneller Art ist. Hier wird man durch Ruhigstellung der infolge der verminderten Anpassungsfähigkeit sklerotischer Arterien an gesteigerte Ansprüche erholungsbedürftigen Organe mancherlei leisten können.

Handelt es sich um leichtere Störungen, so wird man zunächst unter möglichster Anlehnung an die gegebenen Lebensbedingungen für hinreichende körperliche, geistige und seelische Ruhe zu sorgen haben. Rasche und einschneidende Änderungen wichtiger Lebenspflichten und Gewohnheiten machen den Kranken leicht mißgestimmt und ängstlich und erzielen das Gegenteil von dem gewünschten Erfolg. Man wird damit nur bei schweren Störungen vorgehen mögen.

Die ärztlichen Überlegungen werden sich weiter mit allen Lebensfunktionen zu beschäftigen haben. Neben der Ordnung der Beschäftigung, die in der Regel im Sinne einer Mäßigung und der Einlegung geeigneter Erholungspausen, seltener bei völlig müßigen Menschen im Sinne der Auswahl zweckmäßiger Betätigung vorzunehmen ist, wird vor allem der Zufuhr von Nahrungs- und Genußmitteln Aufmerksamkeit zu schenken sein. Die Kost kann eine gemischte sein, die Mahlzeiten sollen sich in nicht zu langen Abständen folgen, namentlich sollte auch morgens und vormittags hinreichend Nahrung zugeführt werden, wenn das bisher aus übler Gewohnheit vernachlässigt worden ist. Das Fleisch kann etwas in der Kost zurücktreten, Obst und Gemüse dürfen bevorzugt werden, alle Gewürze und reizenden Zutaten sind zu vermeiden, um Kreislauf und Nierentätigkeit möglichst zu schonen.

Von einzelnen Seiten sind besondere Vorschriften für die Ernährung gegeben worden, ohne daß sie allgemeinere Verbreitung gefunden hätten. So läßt *Huchard* sehr reichlich, zeitweise ausschließlich Milch nehmen. Dazwischen gibt er reichlich grüne Gemüse und Obst, sehr wenig Fleisch. Seine Kostvorschrift kommt der Anordnung der in neuerer Zeit bei Nierenkrankheiten so gerühmten salzarmen Kost sehr nahe und eignet sich demgemäß im wesentlichen für die mit Nephritis komplizierten Arteriosklerosen. *Rumpf* sucht im Hinblick auf die Verkalkungsprozesse der Arterien den Kalkgehalt der Nahrung herabzusetzen. Er gibt eine Nahrung, die sich aus 250 *g* Fleisch, 100 *g* Fisch, 100 *g* Kartoffeln, 100 *g* Butter, leichtem Gebäck und Obst zusammensetzt. Auch empfiehlt er zur Verminderung der Kalkablagerung die Zufuhr von milchsaurem Natrium und Milchsäure selbst in großen Mengen Wassers. Einer weiten Verbreitung in der Praxis erfreuen sich alle diese rigorosen Kostvorschriften nicht, in den meisten Fällen kommt man mit der oben angedeuteten gemischten Kost gut aus.

Die Wasseraufnahme ist nur zu beschränken, wenn Dekompensationserscheinungen bestehen. Sonst ist eine reichliche Wasserzufuhr besser, als eine zu geringe. Stark zu beschränken ist dagegen die Aufnahme alkoholischer Getränke. Am besten wird eine möglichste Abstinenz, wenn

auch nicht plötzlich, so doch allmählich eingeführt werden. Auch sehr reichlicher Genuß von stärkerem Kaffee und Tee sollte unterbunden werden, wenn auch die Furcht vor mäßigen Mengen schwacher Aufgüsse sicher bei weitem übertrieben wird.

Im Rauchen hat eine Beschränkung auf ein bescheidenes Maß einzutreten. Ist doch häufig die im Anschluß an Nikotinvergiftung auftretende Angina pectoris rein funktioneller Art, wie sie namentlich bei jugendlichen Zigarettenrauchern beobachtet wird, der Vorbote späterer organischer Veränderungen.

Besonderes Augenmerk ist auf die Verdauuung zu richten. Die reichlich pflanzliche Kost wird hier schon manches leisten, milde Abführmittel müssen eventuell das Weitere tun. Beschwerden sowohl von seiten der Bauchorgane, wie auch des Gehirnes werden bei Arteriosklerotikern häufig durch entsprechende Regulierung der Verdauung gebessert. Hierauf beruhen wohl die günstigen Wirkungen des Gebrauches mancher Mineralquellen, wie zum Beispiel der alkalisch-sulfatischen Wässer von Karlsbad und Marienbad oder bei zarteren Personen der Kochsalzwässer vom Homburg und Kissingen.

Von wesentlicher Bedeutung für das Allgemeinbefinden ist dann weiter die Regulierung des Schlafes. Nützen leichte hydrotherapeutische Maßnahmen (indifferente Bäder, Fußbäder, Packungen) nichts, so gibt man Brom oder eventuell auch Veronal, bis wenigstens zeitweise ausreichender Schlaf herbeigeführt wird. Energische hydrotherapeutische Applikationen mit stark differenten Temperaturen sind durchaus zu vermeiden.

Von gutem Erfolg kann gelegentlich der Aufenthalt in klinischen Kurorten mittlerer Höhenlage (500 bis 1000 *m*), sowie der Gebrauch von indifferenten und Kochsalzthermen als Bädern sein.

Medikamentös haben sich gewisse Salze, die langsamer ausgeschieden als aufgenommen werden und somit eine Anreicherung im Körper erfahren, gut bewährt. In erster Linie ist hier das Jodkalium zu nennen. Zuerst von *Huchard*, *Curschmann* und *Erb* empfohlen, hat es sich in neuerer Zeit weitgehend in der Praxis eingebürgert, und bringt oft ganz offensichtlichen Nutzen durch die Besserung mancher funktioneller Folgezustände der Gefäßsklerose. Man hat seine Wirksamkeit bald durch eine Gefäßerweiterung *(Huchard)*, bald durch resorbierende Einflüsse auf den sklerotischen Prozeß als solchen zu erklären versucht, ohne daß sich diese Auffassungen experimentell begründen ließen. Ich habe dann gemeinsam mit *Inada* festgestellt, daß nach Jodgebrauch die innere Reibung des Blutes beträchtlich abnimmt, und daß demgemäß die Durchströmung verengter Gefäßgebiete eine bessere werden muß. Ohne verdünnt zu sein, wird das Blut dünnflüssiger. Wenn auch dieser Befund neuerdings von *Determann* bezweifelt wurde, so muß ich doch nach ausgedehnten erneuten Untersuchungen mit aller Bestimmtheit daran festhalten.

Man gibt das Jodkalium in Dosen von 3mal täglich 0·3 oder 4- bis 5mal täglich 0·1 bis 0·2 für sich oder mit den gleichen Mengen Natrium bicarbonicum und fährt damit viele Monate, ja Jahre hindurch fort, indem man in jedem Monat Pausen von 8 bis 10 Tagen eintreten läßt. Später werden diese Pausen länger, es werden ganze Monate ausgesetzt, und allmählich bleibt das Mittel wieder ganz fort. An Stelle des Jodkalium kann Jodnatrium in gleichen Dosen, oder Jodipin (3mal 1 *g* der 10%igen Mischung per os, oder 1- bis 2mal 10 cm^3 der 10%igen, später der 25%igen Mischung subcutan) gegeben werden. Auch Sajodin, Malzjodeigon und

Jodglidine sind gelegentlich mit Vorteil zu benutzen und werden gut vertragen. Während des Jodgebrauches sind saure Speisen nach der Warnung *Erlenmeyers* zu vermeiden, da sie leicht intensive Magenstörungen auslösen.

In ähnlicher Weise wie die Jodpräparate wirkt vielleicht die *Lauder-Brunton*sche Salpetermischung: 1·8 *g* Kal. bicarb., 1·2 *g* Kal. nitric. und 0·3 *g* Natrium nitrosum werden in 1/4 bis 1/2 *l* Wasser aufgelöst und früh nüchtern im Laufe einer Stunde getrunken.

Da die genannten Salze jedenfalls den sklerotischen Prozeß als solchen nicht beeinflussen, sondern im wesentlichen geeignet sind, gewisse Funktionsstörungen, die sich aus ihm ergeben, zu coupieren, so empfiehlt sich ihre Anwendung besonders bei den krisenartigen Zuständen mäßiger Angina pectoris, kardialen Asthmas, der Claudicatio intermittens und bei cerebraler Sklerose. Namentlich bei der letzteren werden damit oft ganz überraschende Erfolge erzielt. Als Kontraindikationen gegen Joddarreichung bezeichnet *v. Romberg* das Bestehen nephritischer Zustände (Salzwirkung) und Veränderungen der Thyreoidea, namentlich Basedow.

Zu erwähnen sind endlich noch das *Trunecek*sche Serum und das Antisklerosin. Beide Präparate sollen durch Zufuhr gewisser Salze den phosphorsauren Kalk des Blutes gelöst erhalten und seine Ablagerung in der Gefäßwand verhindern. Eine ausgedehntere Anwendung in der Praxis haben sie bisher nicht gefunden. Der Gedanke, daß sie, wie die oben erwähnten Salze, auf die Viscosität des Blutes einwirken könnten, liegt nicht allzu fern; eine Verhinderung der Kalkablagerung ist jedenfalls von ihnen wohl kaum zu erwarten.

Abgesehen von diesen allgemeinen Maßnahmen der Behandlung eröffnet sich nun ein reiches Feld der Betätigung in der Bekämpfung einzelner Symptome. Obenan steht hier die Behandlung der Anfälle von Angina pectoris und kardialem Asthma. Da bei jedem schwereren stenokardischen Anfall Kollaps und plötzlicher Tod eintreten kann, so muß vor allem für möglichst kräftige Anregung der Herztätigkeit gesorgt werden. Man wird Koffein oder Campher subcutan respektive intramuskulär geben, eventuell sich zu intravenöser Injektion von 1 cm^3 Digalen oder 8·5—1 *mg* Strophantin entschließen. Die Erfolge gerade des Strophantins treten gelegentlich besonders bei langdauernden und furchtbar peinigenden Zuständen von kardialem Asthma in bestechender Weise hervor. Auf der anderen Seite können aber natürlich bei bestehender Vita minima trotz, ja vielleicht sogar infolge der raschen und plötzlichen Anregung der Herztätigkeit Katastrophen im unmittelbaren Anschluß an die Injektion erfolgen; auch an die Gefahr einer Apoplexie wird bei ausgebreiteter Arteriosklerose stets zu denken sein. Daß das Strophantin wegen der Gefahr der Kumulierung nicht gegeben werden darf, wenn einige Zeit vorher Digitalispräparate genommen wurden, ist bekannt. Innerlich gegebene Digitalispräparate dürften im stenokardischen Anfall selbst wegen ihrer späten Wirkung meist ihren Zweck verfehlen. Dagegen sollte die Anregung der Kreislauftätigkeit durch Darreichung von schwerem Wein oder starkem heißen Kaffee nicht unterlassen werden. Daß der Kranke möglichst bequem und ruhig gelagert wird und daß man beengende Kleidungsstücke löst, ist selbstverständlich. Zweckmäßig sind auch Umschläge mit lauwarmem Essigwasser oder Senfteig auf die Herzgegend oder warme Handbäder mit Senfmehlzusatz. Kommen die Anfälle häufiger, so empfiehlt es sich, bei nahender Krise Mittel anzuwenden, die den Vasomotorentonus beeinflussen und damit die Blutver-

teilung in einer der Entstehung des Anfalles offenbar entgegenwirkenden Weise umschalten. Hierher gehören Valerianapräparate sowie einige Salpetersäureverbindungen; so zum Beispiel das Nitroglycerin in Dosen von 0·0005—0·005 in alkoholischer Lösung innerlich, das Natrium nitrosum, das auch bei anderen Gefäßkrisen (Tabes, Hemikranie) hin und wieder ausgezeichnete Dienste leistet, in Dosen von 0·01—0·02 subcutan, und das Amylnitrit in Dosen von 3—5 Tropfen zur Inhalation.

In den allermeisten Fällen wird man nicht ohne schmerzlindernde und beruhigende Mittel auskommen. Das wirksamste unter ihnen, das Morphium, wird aber namentlich bei der Angina pectoris gerade von den erfahrensten Ärzten perhorresziert. Kommt man nicht ohne Morphium aus, so sollte man doch wenigstens in der Dosierung vorsichtig sein und nicht über 0·01 hinausgehen. Die gelegentlichen Gefahren der Morphiumdarreichung lassen sich mit meist ganz befriedigendem Erfolg durch Dionin umgehen; 0·02 Dionin innerlich oder subcutan unterdrücken die Schmerzen des ausgesprochenen Anfalles und verhindern, namentlich zusammen mit 0·01 Natrium nitrosum gegeben, oft völlig die in der Entstehung begriffene Krise. In leichteren Fällen ist endlich das Brom in Dosen von 1—3 *g* empfehlenswert.

Die in der Zwischenzeit zwischen den Anfällen etwa bestehende Herzschwäche muß nach den allgemein üblichen Regeln behandelt werden. Eine Kontraindikation gegen Digitalisdarreichung sieht man heutzutage weder in ausgebreiteter Arteriosklerose noch in komplizierender Hypertonie. Nur wird man die Dosen vorsichtig wählen. Drei- bis viermal 0·05 Pulvis Fol. Digit. in Pillen oder dreimal 5—7 Tropfen Strophantustinktur werden im allgemeinen genügen, wenn man titrierte Präparate verwendet. Auch die kontinuierliche Digitalisbehandlung mit ganz kleinen Dosen nach *Grödel* leistet oft gutes. Kohlensäurebäder sollten nur nahe dem Indifferenzpunkt bereitet werden, mit gymnastischen Übungen ist große Vorsicht geboten. Besteht Neigung zu Apoplexien und Aneurysmenbildung, so muß natürlich im therapeutischen Zugreifen doppelte Zurückhaltung geübt werden.

Daß bei arteriosklerotischer Schrumpfniere zeitweise Milchkost nach *Huchard* sowie überhaupt periodische Verordnung salzarmer Kost von Vorteil sein kann, ist oben bereits erwähnt. Im übrigen fällt die Behandlung der Schrumpfniere bei Arteriosklerose mit derjenigen der Herzschwäche zusammen.

Die verschiedenen Folgezustände von Arteriosklerose an den Extremitäten von den vasomotorischen Neurosen bis zur Claudicatio und Gangrän werden durch langanhaltende warme Teilbäder günstig beeinflußt. Speziell von der Verbesserung der Durchblutung durch Kombination einer entsprechenden Digitalisbehandlung mit langdauernden warmen Fußbädern habe ich mehrmals bei beginnender Gangrän der Zehen ausgezeichnete Erfolge gesehen. Auch galvanische und faradische Teilbäder werden gerühmt.

Es ist nicht möglich, alle die außerordentlich zahlreichen therapeutischen Indikationen, die sich aus den vielgestaltigen Beschwerden des Leidens ergeben, hier einzeln aufzuführen. Auch darf über der Sorge für die Einzelerscheinungen die zielbewußte Erhaltung und Kräftigung des Gesamtorganismus niemals außer Acht gelassen werden. Die von *Erb* mit dem Schlagwort „Symptömchentherapie“ so scharf gekennzeichnete planlose Vielgeschäftigkeit liegt bei wenigen Krankheitsbildern näher, führt aber auch selten zu unersprießlicheren Mißständen wie bei den zahllosen Beschwerden der Arteriosklerotiker.

———

10. VORLESUNG.

Über neuere Methoden der Untersuchung des Herzens.

Von

A. Steyrer,

Berlin.

Meine Herren! Die Patientin, welche ich Ihnen heute vorstelle, dürfte einigen von Ihnen, welche die klinischen Vorlesungen *Gerhardts* gehört haben, bereits bekannt sein. Wenn ich dieselbe trotzdem nochmals demonstriere, so geschieht das deshalb, weil ich glaube, daß Sie gerade durch Gegenüberstellung des Befundes dieses Klassikers physikalischer Untersuchung mit dem durch neuere Methoden erhobenen am besten ein Bild über den Wert der letzteren bekommen werden.

Ich will also den früher aufgenommenen Status, der sich im allgemeinen nicht verändert hat, kurz wiederholen:

Patientin ist 49 Jahre alt. Eine Schwester ist im 45. Jahre an einem Herzleiden gestorben. Sie selbst war als Kind immer sehr kränklich; bestimmte Angaben über die Natur dieser Krankheiten kann Patientin nicht machen. Sicher leidet sie seit frühester Jugend an Herzbeschwerden: Atemnot und Herzklopfen bei geringer körperlicher Anstrengung. Trotzdem konnte die Kranke als Dienstmädchen, wenn auch mit Anstrengung, leichten Dienst verrichten. Schwerere Zirkulationsstörungen (Ödeme etc.) sind jedoch niemals aufgetreten. Wegen immer stärker werdender Atemnot suchte Patientin im Jahre 1899 die Charité auf und befindet sich seither fast ununterbrochen hier.

Die Kranke ist, wie Sie sehen, klein, grazil gebaut, nicht dyspnoisch oder cyanotisch. Sie hat keine Trommelschlägerfinger. Ödeme bestehen auch jetzt nicht. Die Untersuchung des Respirations- und Digestionstraktes sowie des Urogenitalapparates ergeben einen normalen Befund. Der Puls ist mittelfrequent, von mittlerer Größe und Spannung, rhythmisch, nicht celer. Bei der Inspektion des Thorax sehen Sie auch auf größere Distanz, besonders bei seitlicher Beleuchtung, eine deutliche Pulsation im II. Intercostalraum links knapp am Sternum, undeutlicher im III. Intercostalraum. Die Erhebung des Spitzenstoßes können Sie im V. Intercostalraum in der Mammillarlinie sehen und als nicht verbreitert tasten. Beim Auflegen der Hand fühlen Sie aber sehr deutlich ein systolisches Schwirren, das an Intensität an der Herzbasis bedeutend zunimmt, am stärksten im II. Intercostalraum links erkennbar ist. Die Perkussion ergibt eine Verbreiterung des Herzens nach rechts, 1 *cm* über den rechten Sternalrand hinaus, nach

links reicht die Herzdämpfung in der Höhe der IV. Rippe bis nahe an die Mammillarlinie. Der in dieser Weise verbreiterten Herzdämpfungsfigur ist noch ein abnormer, wenig deutlich darstellbarer Dämpfungsstreifen am linken Sternalrand in der Breite von zirka $1^1/_2$ *cm* aufgesetzt, welcher bis gegen die II. Rippe nach aufwärts reicht. Die Auscultation läßt an allen Ostien ein lautes, systolisches und diastolisches rauhes Geräusch erkennen, dessen Punctum maximum an der Stelle des stärksten Schwirrens liegt. Das Geräusch pflanzt sich dort nach links oben besser fort als nach rechts. Sie können dasselbe auch noch hinten links von der Wirbelsäule ganz deutlich hören. Eine zeitliche oder Größendifferenz der Carotidenpulse ist nicht zu konstatieren, ebensowenig ein pulsatorisches nach unten Gezogenwerden des fixierten Kehlkopfes bei rückwärts gebeugtem Kopfe.

Die nächstliegende Annahme, welche sich aus dem erhobenen Befunde ergeben könnte, wäre die eines Aneurysmas der Aorta oder der Arteria pulmonalis (Dämpfung an der Herzbasis und das Schwirren). Sie werden aber zugeben, daß die Form der Dämpfung doch eine für ein Aneurysma etwas ungewöhnliche ist: Es ist ein der Herzdämpfung aufgesetzter schmaler Dämpfungsstreifen. Wollen Sie außerdem bedenken, daß das Leiden seit frühester Jugend besteht, was bei dem Fehlen jeder sonstigen Ätiologie im Zusammenhalt mit dem Auscultationsbefunde die Vermutung nahe legt, daß ein kongenitales Herzleiden vorliegt.

Eine Stenose oder Insuffizienz der Pulmonalklappen kann man trotz der Lokalisation des Geräusches bei dem Mangel jeder Cyanose und dem gutartigen Verlaufe der Erkrankung — die Patientin ist jetzt 49 Jahre alt und konnte bis in die letzte Zeit leichte Arbeit verrichten — ausschließen. Es bleiben von den angeborenen Bildungsanomalien, welche ohne schwerere Beeinträchtigung des Gesamtbefindens einhergehen können, zwei übrig, welche am ehesten in Betracht kommen könnten, nämlich ein Defekt im Ventrikelseptum oder eine Persistenz des Ductus Botalli. Für die Existenz des Bestehens letzterer Annahme spricht vor allem der palpatorische und percutorische Befund; die schmale Fortsetzung der Herzdämpfung längs des linken Sternalrandes nach oben wurde von *Gerhardt* geradezu charakteristisch bezeichnet als Ausdruck der erweiterten Pulmonalarterie; ebenso verleiht die Fortpflanzungsrichtung des systolischen Geräusches der Diagnose noch festeren Halt. Andrerseits aber werden Sie mir mit Recht entgegenhalten, daß doch manche Zeichen fehlen, so der zu erwartende akzentuierte zweite Pulmonalton und die Stauungserscheinungen im Gebiete des kleinen Kreislaufes. Man darf aber nicht vergessen, daß die Persistenz des Ductus Botalli ein Bildungsfehler ist, welcher häufig mit anderen Entwicklungsstörungen am Herzen einhergeht, wo wir selten das reine Bild desselben erwarten dürfen.

So viel über den mit den gewöhnlich geübten physikalischen Untersuchungsmethoden erhobenen Befund. Wie weit läßt sich derselbe durch neuere ergänzen? Wenn ich hier nicht auf die neueren Modifikationen der Perkussion eingehe, so geschieht dies, weil davon an anderer Stelle gesprochen wird. Ich übergehe gleich zur

Röntgenuntersuchung.

Daß die Röntgendurchleuchtung bei der Diagnose speziell der Herzkrankheiten Wertvolles zu leisten imstande ist, wird heute wohl niemand

mehr leugnen. Da aber andrerseits der Wert derselben in mancher Richtung überschätzt zu werden scheint und in jüngster Zeit durch die Vervollkommnung des Instrumentariums größere Exaktheit erzielt werden kann, so gestatten Sie, diesen Teil im ganzen zusammenhängend behandeln zu dürfen, auf die Gefahr hin, daß Sie auch manches Ihnen schon Bekannte nochmals hören.

Sie wissen, daß sich die Röntgenuntersuchung teilt in eine direkte Beobachtung des Objektes am Schirm, Radioskopie, und in die Photographie auf der Platte, Radiographie. Beide Methoden haben ihre Vorteile und Mängel.

Sie wissen ferner, daß man aus den möglichen Projektionsrichtungen eine Reihe herausgehoben und mit folgenden Namen bezeichnet hat:

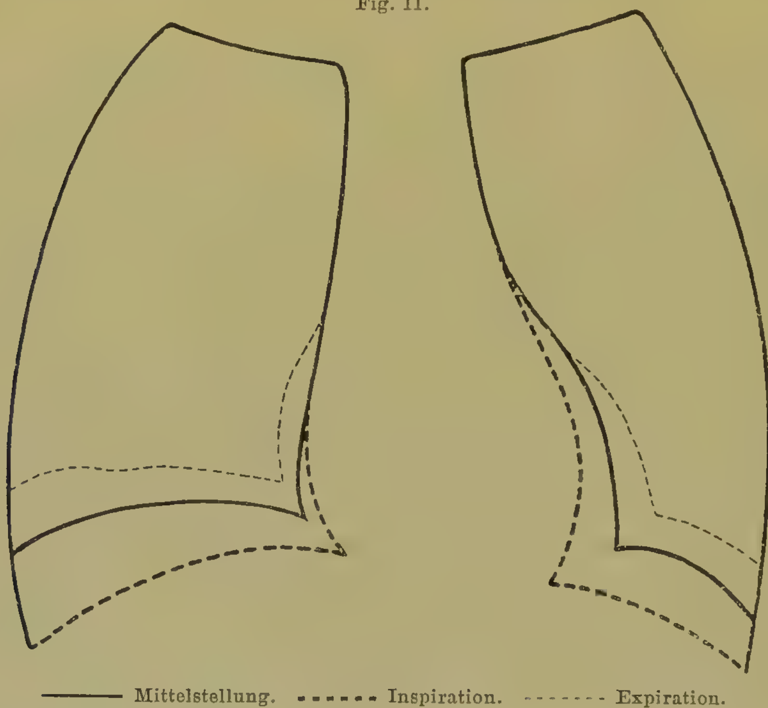
die dorsoventrale
ventrodorsale } sagittale Durchleuchtung,

ferner zwei frontale und vier schräge Durchleuchtungsrichtungen, welch letztere durch Drehung des Patienten zustande kommen, so daß die sagittale Körperachse mit der Richtung der Strahlen einen Winkel von 45° einschließt; es ergeben sich dabei: die erste dorsoventrale Durchstrahlung (Röhre links hinten, Schirm rechts vorn), die zweite dorsoventrale Durchstrahlung (Röhre rechts hinten, Schirm links vorn), die erste ventrodorsale Durchstrahlung (Röhre rechts vorn, Schirm links hinten), die zweite ventrodorsale Durchstrahlung (Röhre links vorn, Schirm rechts vorn).

Wir wollen uns heute vorwiegend mit dem dorsoventralen Durchleuchtungsbilde beschäftigen, welches entsteht bei einer Einstellung der Antikathode in der Höhe des Processus xiphoideus und in einem Abstand der Platte von etwa 70 *cm*. Untersuchen wir das auf diese Weise entstehende Bild am Durchleuchtungsschirm, indem wir erst die Ränder des Herzmittelschattens mit Fettstift auf einer denselben bedeckenden Glasplatte zu fixieren suchen; dabei stoßen wir aber auf Schwierigkeiten. Ganz abgesehen von den pulsatorischen Bewegungen, ändert sich auch Form und Lage des Herzens mit der Atmung: Beim inspiratorischen Abwärtssteigen des Zwerchfells beschreibt die Herzspitze einen Bogen nach innen und unten. Der Herzmittelschatten erscheint also länger und schmäler, umgekehrt wird derselbe in exspiratorischer Stellung breiter und kürzer erscheinen (Fig. 11 im Text). Wir wollen also, um einen vergleichbaren Mittelwert zu erhalten, unsere Kopie im mittleren Atemstillstand ausführen. Sie werden mir vielleicht einwerfen: Derartige Bilder können keinen großen Wert haben, die projizierenden Strahlen sind ja nicht parallel, sondern gehen von einem Punkte (Antikathode) nach allen Richtungen im Raume divergierend aus. Das auf solche Weise erhaltene Schattenbild entspricht also nicht der wahren Projektion des Herzens. Ganz richtig, je näher ich das zu durchleuchtende Objekt der Röhre bringe, je weiter dasselbe vom Schirm entfernt ist, desto größer wird dieser Fehler werden. Ich werde also trachten, die Röhren-Schirmdistanz möglichst groß zu machen. Mit den neueren Instrumentarien ist dies auch ausführbar. Ich gebe Ihnen aber zu bedenken, daß Sie auch in geringerer Entfernung, wenn dieselbe nur in allen Fällen die gleiche bleibt, immerhin vergleichbare Bilder bekommen, da Sie ja dann immer mit demselben Fehler arbeiten. Es soll uns jetzt ja auch weniger auf die wahre Größe als vielmehr auf die Konfiguration des Herzschattens ankommen.

Wenn Sie die photographisch fixierte Platte eines normalen Herzens betrachten (Fig. 1 auf Taf. IX*), so finden Sie, daß der Mittelschatten im ganzen etwas zu lang erscheint im Verhältnis zur Wirklichkeit, eine Folge der eben erwähnten Verzeichnung. Sie konstatieren ferner, daß der linke Rand eine gebrochene Linie bildet, an der man drei Abschnitte ohne Zwang feststellen kann: einen kurzen oben, einen längeren, stark gekrümmten unten und ein schwach bogenförmig gekrümmter Anteil in der Mitte zwischen den beiden. Es ist Ihnen ohne weiteres klar, daß der untere Anteil dem Rande des linken Ventrikels entsprechen muß. Wenn Sie nochmals einen Blick auf den Schirm werfen, sehen Sie auch, daß dieser Teil am stärksten pulsiert. Weniger sicher werden Sie in der Deutung des mittleren Bogens sein. Sie haben übrigens auch gemerkt, daß gerade an dieser Stelle die

Fig. 11.



Differenzierung keine leichte war, es schließen sich hier die Lungenhilusschatten hart an den Herzschatten an. Wenn Sie sich an einem Frontalschnitt eines menschlichen Thorax die Lage des Herzens und der großen Gefäße vergegenwärtigen, so finden Sie, daß diese Stelle des Schattens der linken Aurikel oder der Arteria pulmonalis entsprechen könnte. In der Tat sind sowohl Pulmonalis als linkes Atrium an der Bildung dieses zweiten Bogens beteiligt. Vergleichen Sie weiters ein anatomisches Präparat und Schattenbild, so erkennen Sie im obersten ersten Bogen die Umbiegungsstelle der Aorta wieder.

Am rechten Herzrand ist eine Dreiteilung nicht ungezwungen durchführbar. Es gliedert sich derselbe vielmehr in einen unteren, stärker gekrümmten Bogen, entsprechend dem Rande des Atrium dextrum,

* Zur leichteren Orientierung ist die Lage der großen Gefäße und einzelnen Herzanteile in einigen Tafelbildern durch punktierte Linien bezeichnet.

und eine fast gerade Linie, welche durch die Vena cava superior gebildet wird. Zieht man eine Gerade von der Übergangsstelle der beiden Linien nach der Herzspitze, so stellt dieselbe die Herzachse dar. Wenn ich Ihnen dieses Bild als den normalen Typ der Konfiguration eines gesunden Herzens vorgeführt habe, so muß ich doch noch gewisse Einschränkungen machen. Schon physiologisch kommen Abweichungen davon vor. Erstens spielt das Alter eine Rolle. Sie finden den Herzschatten des Kindes im unteren Anteil mehr kugelig, das der Vena cava und Aorta entsprechende Schattenband schmäler. Die Umbiegungsstelle der Aorta kommt nicht als Bogen zum Ausdruck, sondern als gerade Linie, während im Greisenalter das Herz selbst mehr quer gelagert und der Aortenbogen sehr stark ausladend erscheint. Dazu kommen noch andere individuelle Verschiedenheiten: Geschlecht, Körperbau, Fettansatz (besonders im Abdomen), Füllungsgrad der Eingeweide und dadurch beeinflußter Zwerchfellstand. Sie alle kennen aus Ihrer Praxis die hochaufgeschossenen jugendlichen Individuen mit zartem Knochenbau und einer eigentümlichen Thoraxform. Es ist nicht der richtige paralytische, sondern vielmehr nur ein abnorm langer Thorax. Diese Menschen sind oft bezüglich ihres Herzens minder leistungsfähig. Die Untersuchung desselben ergibt bei normalen auskultatorischen Erscheinungen häufig gar keine deutliche Herzdämpfung. Ein Blick auf den Röntgenschirm klärt sofort auf: Die Lungenfelder sind auffallend verlängert, das Herz ist median gestellt, so daß auf die Anteile rechts und links von der Mittellinie ungefähr gleich große Flächen kommen, während in der Norm etwa zwei Drittel auf die linke Seite entfallen; das Herz scheint nur mit seiner Spitze am Zwerchfell aufzustehen.

Sie haben den Typus des Tropfenherzens vor sich (Tafel IX, Fig. 2). Neben der Median- und Senkrechtstellung finden Sie noch etwas Charakteristisches an dieser Silhouette, das ist das vollständige Fehlen einer Gliederung des linken Herzrandes. Der Ausgleich der drei Bogen beim Tropfenherzen ist durch eine Lageveränderung infolge des unverhältnismäßig langen Thorax zustande gekommen, also einer Wachstumsanomalie; der entgegengesetzte Zustand, ein auffallend scharfes Ausspringen des Ventrikelbogens, entsteht durch stärkere Querlagerung des Herzens bei kurzem Thorax oder unter Verhältnissen, welche einen Zwerchfellhochstand bedingen (Gasblähung des Magens, starke Füllung der Eingeweide etc.). Sie finden zwischen diesen beiden Extremen alle möglichen Zwischenformen im fließenden Übergange.

Ist es denn da überhaupt möglich, aus der bloßen Konfiguration bestimmte Schlüsse ziehen zu können auf einen veränderten Herzmuskel, oder müssen wir noch andere quantitative Methoden, die genaue Größenbestimmung des Herzschattens, noch mit beiziehen?

Sie sollen auf diese Frage erst antworten, wenn wir die Konfigurationsänderungen unter pathologischen Verhältnissen durchbesprochen haben werden. Nehmen Sie den Fall einer unkomplizierten frischen Mitralstenose an, so werden Sie sich schon bei bloßer Überlegung der Füllungszustände der einzelnen Herzabteile die zu erwartende Figur konstruieren können: Es kommt zu einer Stauung des Blutes im linken Vorhof respektive im kleinen Kreislauf und in der Arteria pulmonalis. Diese stärker mit Blut gefüllten Teile müssen wir am Schirm ohne weiteres erkennen können. In der Tat finden Sie auch bei nicht hochgradiger Stenose des Mitralostiums eine Ausladung des mittleren Bogens. Anfänglich oft nur

so weit, daß die Enge des Herzschattens, welche sich an dieser Stelle befindet, ausgeglichen und der linke Herzrand als eine gerade Linie erscheint. Man darf diese Form natürlich nicht mit der des Tropfenherzens verwechseln. Im späteren Stadium tritt, wie Sie an dieser Platte sehen (Tafel IX, Fig. 4), der Bogen geradezu als ein starker Buckel heraus. Sie sehen übrigens auch, daß sich die Stauung im Lungenkreislauf noch durch die wenig hellen Lungenfelder dokumentiert. Es ist wohl auch verständlich, daß sich die weiteren Folgen dieses Klappenfehlers bezüglich des rechten Herzens auf dem Schirm äußern werden: Der hypertrophierende rechte Ventrikel schiebt das rechte Atrium über das gewöhnliche Niveau hinaus, so daß der untere Bogen rechts stärker vorspringend und mehr gekrümmt erscheint (Tafel IX, Fig. 3). Natürlich bietet die Insuffizienz der Mitralklappen ganz ähnliche Konfigurationsbedingungen; Sie können diese von der Stenose auf der Platte nicht unterscheiden. Es gibt aber wenigstens manchmal doch Unterscheidungsmerkmale, welche bei der Schirmdurchleuchtung beobachtet werden können.

Beachten Sie nochmals die pulsatorische Bewegung des linken Schattenrandes. Da finden Sie, daß am stärksten zu pulsieren scheint der unterste Bogen, Sie konstatieren ferner, daß auch der Aortenbogen deutliche, wenn auch schwächere Ausschläge zeigt. Diese sind jedoch nicht gleichsinnig mit denen des Ventrikels, was ja selbstverständlich ist. Bei der systolischen Kontraktion derselben wird der Aortenbogen gefüllt und außerdem durch die Blutwelle etwas nach außen geschleudert. Es entsteht so eine wagebalkenähnliche Bewegung des linken Herzrandes, bei der der ruhende Teil die Gegend des mittleren Bogens ist. Ganz ähnlich liegen die Dinge bei dem Patienten mit Mitralstenose. Sie finden höchstens, daß die Exkursionen des linken Ventrikels nicht so ausgiebig sind wie beim Normalen. Die Ursache hierfür kann in verschiedenem liegen, unter anderem der geringeren Blutmenge, welche der Ventrikel bekommt. Bei dem Kranken mit Insuffizienz der Mitralklappen dagegen kann man nicht selten bei sonst gleicher Konfiguration der Silhouette immerhin eine schwache systolische Vorwölbung des mittleren Bogens wahrnehmen. Wenn wir annehmen, daß dieselbe vom linken Vorhof gebildet wird, müßten wir eigentlich eine stärkere Exkursion erwarten, bedingt durch das während der Systole zwischen den insuffizienten Klappen zurückgetriebene Blut.

Wenn dies nicht oder nur selten beobachtet wird, so dürfte der Grund vorwiegend darin zu suchen sein, daß die Insuffizienz selten rein, sondern meist mit Stenose kombiniert ist, und daß gerade dann der Vorhof schon unter abnormer Spannung liegt, so daß stärkere dilatorische Ausschläge überhaupt nicht mehr möglich sind.

Noch einfacher erscheint die Beurteilung der Herzsilhouette bei Klappenfehlern der Aorta. Ich beziehe hier auch alle anderen pathologischen Zustände ein, welche zu denselben Folgeerscheinungen, nämlich Hypertrophie oder Dilatation des linken Ventrikels führen.

Wenn Sie die Herzsilhouette dieses Patienten, der an einer Stenosis ostii aortici leidet (Taf. X, Fig. 2 und Fig. 12 im Text), vergleichen mit der des Normalen, so fällt Ihnen sofort die Massigkeit des linken Herzanteils auf. Sie sehen aber auch, daß es sich nicht um eine bloße seitliche Verbreiterung handelt, sondern daß der linke Ventrikel auch in seinem Muskelvolum vermehrt erscheint. Beachten Sie vor allem die plumpe Herz-

spitze, welche sich scharf vom Zwerchfell abhebt. Sie haben damit den Typ der Hypertrophie des linken Ventrikels vor sich. Nicht immer ist derselbe so deutlich ausgesprochen; insbesondere ist es auch am Röntgenschirm oft nicht möglich, zwischen einer Dilatation und Hypertrophie des Ventrikels zu unterscheiden, wenn auch die erstere häufig ein anderes Bild liefert: Der Bogen des dilatierten Ventrikels ist nicht so stark gekrümmt wie der des hypertrophierten. Insbesondere pflegt sich die Herzspitze nicht so deutlich vom Zwerchfell abzuheben. Es spielen dabei aber wohl auch die Füllungszustände der Kammer selbst eine Rolle.

Wenn auch die Besprechung der Anomalien der Aorta erst später erfolgen soll, möchte ich doch auf ein nicht zu seltenes Vorkommnis bei Aortenklappeninsuffizienz aufmerksam machen. Sie wissen, daß dieser

Fig. 12.



Reine Hypertrophie des linken Ventrikels.

Klappenfehler eine Verlängerung und Erweiterung der Aorta zur Folge hat. Dementsprechend finden Sie auf dem Schirme eine starke Ausladung des Aortenbogens, der gewöhnlich nach Maßgabe der Altitudo des Pulses auch stärkere pulsatorische Bewegungen zeigt als in der Norm. Ein ähnliches Vorspringen des Aortenbogens finden Sie übrigens auch bei Arteriosklerose der Aorta. Beide Zustände könnten bei alleiniger Beobachtung der Platte (Taf. X, Fig. 1 und Fig. 13 im Text) zu Verwechslung mit Aneurysma führen. Entscheidend ist da die Beobachtung am Fluoreszenzschirm in schrägen Durchleuchtungsrichtungen.

Sie haben aus dem bisher Gesagten und Demonstrierten entnehmen können, daß es gewisse Konfigurationstypen der Herzschattenfiguren in dorsoventraler Durchstrahlung gibt, welche zu diagnostischen Schlüssen berechtigen. Natürlich fällt es mir nicht im entferntesten ein, aus diesen allein einen Herzfehler zu diagnostizieren. Es wird aber auch die Deutung

des Schattens für sich oft schwer, wenn kombinierte Klappenfehler oder kongenitale Herzerkrankungen vorliegen.

Was lehrt uns die Durchleuchtung bei unserer eingangs vorgestellten Patientin? Die Silhouette des Herzens unterscheidet sich von den früher

Fig. 13.



Arteriosklerotische Aorta und Dilatation des rechten Ventrikels.

gezeigten insbesondere durch das eigentümliche Verhalten des mittleren Bogens links (Tafel X, Fig. 3 und Fig. 14 im Text). Derselbe ist verbreitert, geht unmittelbar in den Aortenbogen über. Die Verbreiterung entspricht also tatsächlich auch dem Perkussionsbefunde. Sie sehen aber schon auf der Platte den Unterschied gegenüber der Form bei einem Mitralfehler. Noch überzeugender wird derselbe bei der Beobachtung auf dem Fluoreszenzschirm: Während bei letzterem die Gegend der Arteria pulmonalis ruhig zu stehen scheint, sieht man in unserem Falle während jeder Systole eine deutliche Vorwölbung nach außen. Wir haben also für unsere Annahme des Vorhandenseins einer Persistenz des Ductus Botalli eine neue gewichtige Stütze erhalten.

Fig. 14.



Sie dürften die Überzeugung gewonnen haben, daß die bloße dorsoventrale Durchleuchtung trotz mancher Fehler dem Arzte eine Art qua-

litativer Analyse gibt, über die Form und Lage der einzelnen Herzabschnitte zueinander und daß dieselbe die auf perkussorischem Wege gewonnene in mancher Beziehung übertrifft. Ich habe bisher nur von der dorsoventralen Durchstrahlung gesprochen. Sie werden natürlich nicht verabsäumen, auch wenigstens einen Blick auf den Schirm zu werfen, bei anderer Durchleuchtungsrichtung, sich aber vergegenwärtigen, daß die Bedingungen dabei für die Beurteilung des Herzschattens wesentlich ungünstiger sind.

In ventrodorsaler Durchstrahlung sieht die Silhouette ganz ähnlich aus, nur erscheint der dem linken Ventrikel entsprechende Anteil gegenüber der dorsoventralen vergrößert, natürlich nur infolge eines Projektionsfehlers: die Herzspitze steht dem Schirm am fernsten, wird daher auch durch die divergierenden Strahlen am weitesten nach außen projiciert. Notwendig wird eine andere Durchstrahlungsrichtung dann, wenn man im Zweifel ist, ob irgend ein Schatten dem Herzschatten bloß anliegt oder mit demselben in Verbindung steht, d. h. ihm angehört, oder ob ein schattenbildender Körper näher der vorderen oder hintern Brustwand anliegt.

Über die schrägen Durchleuchtungen soll bei Gelegenheit der Abhandlung über Aneurysma und Perikarditis gesprochen werden.

Ich gehe nun zur quantitativen Analyse des Herzschattens über. Wir besitzen drei brauchbare Methoden der Herzgrößenbestimmung: die Orthodiagraphie, die Orthoröntgenphotographie und die Teleröntgenphotographie. Was leisten diese Methoden für den Kliniker und welche eignen sich am besten zur praktischen Ausführung?

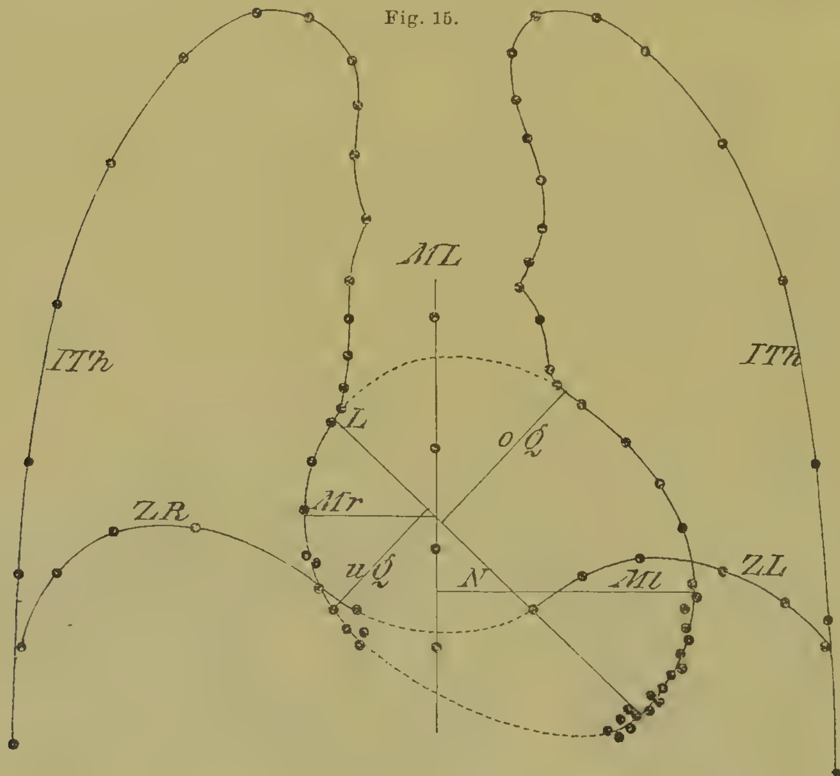
Ich will nun nicht Ihnen eine ausführliche Beschreibung der Orthodiagraphie geben, dieselbe kann ja in jedem Handbuch der Röntgentechnik nachgelesen und muß vor allem geübt werden. Das Prinzip der parallelstrahligen Projektion ist Ihnen ja bekannt und Sie wissen auch, daß die orthodiagraphischen Apparate heute in hoher technischer Vollendung geliefert werden. Es ist Ihnen ferner bekannt, daß man von vornherein mit einer gewissen Fehlerbreite rechnen muß, deren Größe je nach den Verhältnissen (Schwierigkeiten der Durchleuchtung besonders dicker Personen und Übung des Untersuchers) schwankend sein wird. *Guttmann* nimmt an, daß die Fehlerbreite bei der Orthodiagraphie 1—2 *cm* betragen könne, *Dietlen,* ein Schüler *Moritz',* der die Prinzipien der Orthodiagraphie ausgearbeitet hat, rechnet mit einem Fehler von nicht über 3 *mm.* Es ist verständlich, daß es für eine Methode, welche quantitativ sein soll, von größter Bedeutung ist, wie groß ihre unvermeidlichen Fehler sind, wenn sie überhaupt einen Sinn haben soll. Rechnen Sie mit einem Herzvolum von zirka 270 cm^3, so entspräche dies einer Kugel von 8 *cm* Durchmesser; einen Fehler von 1 *cm* angenommen im positiven oder negativen Sinne, ergibt ein Plus oder Minus von zirka 110 cm^3 des Volums! Wenn auch die Fehlerbreite von anderen Autoren, z. B. *Dietlen,* wesentlich geringer mit 3 *mm* angenommen wird, so bleibt derselbe immerhin noch, auf das Volum bezogen, ziemlich beträchtlich.

Aus eigener Erfahrung halte ich es für ganz unmöglich, daß man auch nur in der Hälfte der Fälle die Linien des Orthodiagramms, wie sie zur Ausmessung von *Dietlen* oder *Groedel* gefordert werden, mit einer Fehlergrenze von $1^1/_2$ *mm* jederseits — soviel müßte sie bei einer Fehlerbreite von 3 *mm* im ganzen betragen — bestimmen kann.

Betrachten wir die Ausmessungsfigur, wie sie von *Dietlen* beschrieben und ziemlich allgemein angewandt wird (Fig. 15 im Text).

Sie finden darauf alle uns interessierenden Maßverhältnisse: Die Mittellinie *ML*, davon die größten Abstände nach links und rechts (*Ml*, *Mr*). Diese Medianabstände, welche in Zahlen ausgedrückt immerhin schon ein gewisses Bild geben, sind gewöhnlich nicht schwer festzustellen. Anders schon der Längendurchmesser des Herzens *L*. Derselbe wird dargestellt durch eine Linie, welche die Herzspitze verbindet mit jenem Punkte, an dem der flache Bogen die Vena cava superior trifft, den durch das rechte Atrium gebildeten. An dieser Stelle strahlt der Lungenhilusschatten aus,

Fig. 15.



Ausmessung des Orthodiagramms (nach *Dietlen*).
Mr = Medianabstand rechts, *Ml* = Medianabstand links. *Mr* + *Ml* = *Tr* Transversaldimension, *L* = Längsdurchmesser. *u Q* und *o Q* = unterer und oberer Querabstand. *u Q* + *o Q* = *Br* Breitendurchmesser, *N* = Neigungswinkel, *ML* = Medianlinie, *ZR* = Rechte Zwerchfellkappe, *Zl* = Linke Zwerchfellkappe, *ITh* = Innere Thoraxwand.

wodurch schon eine Unsicherheit in der Abgrenzung gegeben ist, es ist aber auch sehr häufig der Atriumbogen durchaus nicht so scharf ausspringend, daß keine Zweifel über dessen Beginn übrig bleiben. Noch schlimmer steht es nicht selten mit der Fixierung der Stelle der Herzspitze. Ich gebe zu, daß es trotz der bedeutenden Raumveränderung bei der Herzaktion in vielen Fällen gelingt, ihre Lage in irgend einer Herzphase zu fixieren, es ist aber ebenso sicher, daß dies manchmal ganz unmöglich ist. Suchen wir uns dann durch Aufblähung des Magens zu helfen, so gelingt es uns vielleicht sogar, noch einen Teil des unteren Herzrandes darzustellen, wir dürfen aber dabei nicht vergessen, daß wir dadurch eventuell einen Zwerchfellshochstand und damit eine stärkere Querlagerung des Herzens erzeugen, damit wird aber nicht nur *L* verändert, sondern auch der Neigungswinkel

der Herzachse *(N)*. Fehlt aber der Längendurchmesser, so sind auch die beiden Querabstände *a Q* und *u Q* unsicher.

Eine weitere Frage ist die: Was gewinnen wir denn mit einer rein zahlenmäßigen Ausmessung des Herzens in praktischer Beziehung? Sehen Sie einmal die einschlägigen Arbeiten von *Dietlen* und *Groedel* durch, ich gebe Ihnen hier nur einige Übersichtstabellen wieder, so werden Sie finden, daß es danach durchaus nicht leicht ist, zu sagen, dieses oder jenes Herz ist für seinen Träger zu groß oder zu klein.

Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und allgemeiner Ernährungszustand spielen eine bedeutende Rolle, und nicht zuletzt der Habitus des Individuums, welcher sich aber nicht durch ein paar Thoraxmaße zahlenmäßig ausdrücken läßt.

Tab. I.

Mittelwerte der Horizontalorthodiagramme von 70 Kindern nach *v. Veith.*

Größenklasse		Mr	Ml	T	L
		in Zentimetern			
I.	min.	2·15	5·85	8·75	9·35
111—120 *cm*	mitt.	**2·9**	**6·35**	**9·25**	**9·9**
	max.	3·4	7·0	9·8	19·55
II.	min.	2·25	6·0	9·2	9·9
121—130 *cm*	mitt.	**3·6**	**6·9**	**9·9**	**10·6**
	max.	3·75	8·25	11·15	12·0
III.	min.	2·45	5·8	9·05	9·8
131—140 *cm*	mitt.	**3·3**	**6·9**	**10·2**	**10·9**
	max.	4·3	8·05	11·06	12·0
Mittelwerte der Vertikalorthodiagramme von 60 Kindern.					
I.	min.	2·2	5·4	8·4	8·6
111—120 *cm*	mitt.	2·85	5·97	8·82	**9·3**
	max.	3·7	6·8	9·8	9·9
II.	min.	2·2	5·2	8·2	9·0
121—130 *cm*	mitt.	**3·04**	**6·35**	**9·4**	**10·1**
	max.	3·8	7·5	10·75	11·5
III.	min.	2·1	6·1	8·7	9·3
131—140 *cm*	mitt.	**3·08**	**6·79**	**9·87**	**10·9**
	max.	4·4	8·3	11·4	12·0

Tab. II. Frauen unerwachsen nach *Groedel.*

Größenklasse	Fälle		Mr	Ml	T	L
			in Zentimetern			
I.	4 (6)	min.	2·5	6·5	9·0	10·5
145—154 *cm*		mitt.	**3·1** (3·5)	**7·0** (7·5)	**10·1** (11·0)	**11·2** (12·4)
		max.	4·0	7·8	11·0	12·0
II.	14 (8)	min.	2·8	6·5	9·0	10·5
155—164 *cm*		mitt.	**3·8** (3·5)	**7·6** (8·0)	**11·4** (11·5)	**12·3** (13·2)
		max.	5·2	8·7	12·7	14·0
III.	2 (3)	min.	4·0	6·6	10·6	10·6
165—174 *cm*		mitt.	**4·1** (4·3)	**7·0** (7·7)	**11·1** (11·1)	**11·8** (12·7)
		max.	4·2	7·4	11·6	13·0

Tab. IIa. Frauen unerwachsen (15—17 Jahre) nach *Dietlen.*

Größenklasse		Mr	Ml	Tr	L	Br	Fl
		in Zentimetern					cm^2
I.	min.	3·3	6·5	10·5	11·9	8·5	84
145—154 *cm*				150 43 15	154 45 16	150 43 15	154 45 16
Größe Mittel 150 *cm*	mitt.	3·5	7·5	**11·0**	**12·4**	**9·2**	**92**
Gew. „ 46 *kg*	max.	4·0	8·7	12·0	12·8	9·9	100
Alter „ 16 J.				153 52 16	153 52 16	153 52 16	153 52 16
II.	min.	3·2	7·0	10·3	12·9	8·7	86
155—164 *cm*				160 41 16	156 58 15	157 55 16	160 43 15
Größe Mittel 158 *cm*	mitt.	3·5	**8·0**	**11·5**	**13·2**	**9·3**	**95**
Gew. „ 48 *kg*	max.	4·0	8·8	12·5	14·0	10·2	104
Alter „ 16 J.				157 55 16	157 55 16	156 58 15	157 55 16
III.	min.	2·8	7·0	10·9	12·3	8·9	85
165—174 *cm*				166 58 16	165 49 15	165 49 15	165 49 15
Größe Mittel 169 *cm*	mitt.	**3·4**	7·7	**11·1**	**12·7**	**9·6**	**92**
Gew. „ 56 *kg*	max.	3·9	8·5	11·3	13·3	9·8	97
Alter „ 17 J.				168 60 16	168 60 16	166 58 16	166 58 16

Tab. III. Frauen erwachsen nach *Groedel.*

Größenklasse	Fälle		Mr	Ml	T	L
			in Zentimetern			
I. 145—154 *cm*	15(13)	min. mitt. max.	3·0 **3·8** (3·5) 4·5	6·2 **8·0** (8·3) 9·3	10·1 **11·8** (11·8) 13·1	11·0 **13·0** (13·8) 13·5
II. 155—164 *cm*	34(35)	min. mitt. max.	3·2 **3·8** (3·5) 5·0	6·4 **8·0** (8·5) 9·5	10·4 **11·8** (12·0) 14·3	11·5 **13·0** (13·3) 14·8
III. 165—174 *cm*	5(10)	min. mitt. max.	3·2 **4·0** (3·9) 4·5	6·5 **8·1** (8·8) 9·8	10·8 **12·1** (12·7) 14·0	12·0 **13·2** (13·6) 14·5

Tab. IIIa. Frauen erwachsen (über 17 Jahre) nach *Dietlen.*

Größenklasse		Mr	Ml	Tr	L	Br	Fl
		in Zentimetern					cm^2
I.	min.	2·4	7·2	10·3	12·1	8·6	86
145—154 *cm*				154 42 29	154 42 29	150 55 42	154 60 19
Größe Mittel 152 *cm*	mitt.	**3·5**	**8·3**	**11·8**	**12·8**	**9·5**	**94**
Gew. „ 54 *kg*	max.	4·0	9·2	12·8	13·3	10·2	105
Alter „ 26 J.				153 62 17	152 57 19	152 48 45	153 62 17
II.	min.	2·6	6·8	10·9	11·7	8·6	83
155—164 *cm*				163 48 18	160 52 21	163 55 18	155 50 18
Größe Mittel 159 *cm*	mitt.	**3·5**	**8·5**	**12·0**	**13·3**	**10·1**	**102**
Gew. „ 57 *kg*	max.	5·2	10·3	13·7	15·0	10·6	116
Alter „ 26 J.				161 62 20	161 62 20	159 67 60	162 59 31
III.	min.	3·2	6·8	11·3	12·8	9·5	103
165—174 *cm*				166 56 26	167 70 19	165 63 17	167 70 19
Größe Mittel 168 *cm*	mitt.	**3·9**	**8·8**	**12·7**	**13·6**	**10·2**	**109**
Gew. „ 62 *kg*	max.	4·5	9·7	12·9	14·0	10·6	116
Alter „ 22 J.				165 65 18	165 65 18	167 70 19	172 65 23

Tab. IV.

Männer unerwachsen nach *Groedel.*

Größenklasse	Fälle		Mr	Ml	T	L
			in Zentimetern			
I.	3 (5)	min.	3·2	7·0	10·5	11·2
145—154 *cm*		mitt.	**3·9** (3·5)	**7·4** (7·5)	**11·3** (11·0)	**11·8** (11·8)
		max.	4·5	8·0	12·0	12·5
II.	5 (8)	min.	3·6	7·2	11·2	11·2
155—164 *cm*		mitt.	**4·4** (3·8)	**7·9** (8·0)	**12·3** (11·8)	**12·4** (12·7)
		max.	5·2	8·3	13·5	13·8
III.	7 (14)	min.	3·9	7·0	11·6	11·3
165—174 *cm*		mitt.	**4·3** (4·2)	**7·9** (8·2)	**12·1** (12·4)	**13·1** (13·6)
		max.	4·7	8·5	12·5	14·3
IV.	2 (4)	min.	4·0	8·0	12·0	13·6
175—187 *cm*		mitt.	**4·0** (4·0)	**8·0** (7·9)	**12·0** (11·9)	**13·7** (13·7)

Tab. IV a.

Männer unerwachsen (15—19 Jahre) nach *Dietlen.*

Größenklasse		Mr	Ml	Tr	L	Br	Fl
		in Zentimetern					cm^2
I.	min.	3·4	7·1	10·6	11·4	8·2	78
145—154 *cm*				154 41 15	154 41 15	154 41 15	154 41 15
Größe Mittel 152 *cm*	mitt.	**3·5**	**7·5**	**11·0**	**11·8**	**9·3**	**88**
Gew. „ 43 *kg*	max.	3·7	7·8	11·2	12·5	10·5	96
Alter „ 16 J.				153 53 19	153 53 19	151 40 15	153 53 19
II.	min.	3·0	7·4	10·7	12·0	8·9	84
155—164 *cm*				159 50 16	159 50 16	164 50 18	161 50 16
Größe Mittel 159 *cm*	mitt.	**3·8**	**8·0**	**11·8**	**12·7**	**9·7**	**96**
Gew. „ 48 *kg*	max.	4·1	9·3	13·1	14·2	11·1	114
Alter „ 17 J.				163 59 19	163 59 19	158 42 15	163 59 19
III.	min.	3·4	7·0	11·0	12·5	9·5	95
165—174 *cm*				167 45 17	168 50 17	166 65 16	168 50 17
Größe Mittel 167 *cm*	mitt.	**4·2**	**8·2**	**12·4**	**13·6**	**10·3**	**109**
Gew. „ 60 *kg*	max.	5·1	8·8	13·8	15·2	10·9	121
Alter „ 18 J.				165 70 18	173 62 17	169 70 18	166 66 18
IV.	min.	3·6	6·5	10·4	12·7	9·8	98
175—182 *cm*				176 60 19	176 46 19	176 60 19	176 46 19
Größe Mittel 178 *cm*	mitt.	**4·0**	**7·9**	**11·9**	**13·7**	**10·3**	**109**
Gew. „ 58 *kg*	max.	4·3	8·8	12·4	14·4	11·1	125
Alter „ 19 J.				182 62 19	182 62 19	182 62 19	182 62 19

Tab. V. Männer erwachsen nach *Groedel.*

Größenklasse	Fälle		Mr	Ml	T	L
			in Zentimetern			
I.	3(4)	min.	4·0	8·0	12·0	12·0
145—154 *cm*		mitt.	**4·7** (3·7)	**8·4** (8·5)	**13·1** (12·2)	**12·9** (13·4)
		max.	5·2	9·2	14·4	14·2
II.	14(64)	min.	3·5	7·4	12·1	13·0
155—164 *cm*		mitt.	**4·5** (4·2)	**8·7** (8·7)	**13·0** (12·9)	**13·9** (14·0)
		max.	5·3	9·5	14·1	15·0
III.	34(63)	min.	3·7	7·2	11·4	12·0
165—174 *cm*		mitt.	**4·5** (4·3)	**8·7** (8·8)	**13·2** (13·1)	**14·0** (14·2)
		max.	5·6	10·2	14·6	15·3
IV.	9(25)	min.	4·0	7·3	12·0	13·3
175—185 *cm*		mitt.	**4·7** (4·5)	**8·5** (9·3)	**13·2** (13·8)	**14·2** (14·9)
		max.	5·4	9·0	13·6	14·7

Tab. Va. Männer erwachsen (über 20 Jahre) nach *Dietlen.*

Größenklasse		Mr	Ml	Tr	L	Br	Fl
		in Zentimetern					*cm*²
I.	min.	3·1	8·2	11·9	12·1	8·5	91
145—154 *cm*				149 41 55	=	=	=
Größe Mittel 151 *cm*	mitt.	**3·7**	**8·5**	**12·2**	**13·4**	**9·6**	**103**
Gew. „ 47 *kg*	max.	4·4	8·8	12·6	14·1	10·5	112
Alter „ 48 J.				153 50 58	154 48 27	154 48 27	153 50 58
II.	min.	3·3	7·4	11·0	12·3	9·1	97
155—164 *cm*				159 52 20	159 52 20	160 65 45	159 52 20
Größe Mittel 159 *cm*	mitt.	**4·2**	**8·7**	**12·9**	**14·0**	**10·2**	**111**
Gew. „ 57 *kg*	max.	5·9	10·4	14·5	15·3	11·0	130
Alter „ 24 J.				164 65 20	162 60 24	164 68 50	161 58 22
III.	min.	3·0	6·8	11·3	12·5	9·2	96
165—174 *cm*				169 63 55	172 53 35	165 62 30	168 62 29
Größe Mittel 170 *cm*	mitt.	**4·3**	**8·8**	**13·1**	**14·2**	**10·3**	**117**
Gew. „ 64 *kg*	max.	5·7	9·7	15·3	15·9	11·7	138
Alter „ 34 J.				171 84 37	171 61 60	170 55 21	172 61 60
IV.	min.	3·5	8·1	13·1	13·4	10·0	111
175—187 *cm*				182 68 44	175 53 63	177 59 21	176 53 63
Größe Mittel 182 *cm*	mitt.	**4·5**	**9·3**	**13·8**	**14·9**	**11·0**	**131**
Gew. „ 71 *kg*	max.	5·8	11·0	15·0	16·2	11·4	149
Alter „ 29 J.				184 78 22	184 74 20	182 68 44	184 74 20

Meine Herren! Diese Ausführungen sollten nicht bei Ihnen den Eindruck erwecken, als sei der Orthodiagraphie jeder praktische Wert abzusprechen; hätte ich diese Überzeugung, würde ich sie nicht selbst auf der Klinik noch dauernd üben. Aber es muß doch auch darauf hingewiesen werden, daß die bestehende Neigung, diese Methode speziell der gewöhn-

lichen Durchleuchtung und Plattenaufnahme gegenüber als besonders vorteilhaft und exakt hinzustellen, unberechtigt ist. Zahlen imponieren eben leichter als der Ausdruck von Exaktheit; man darf nur nicht vergessen, auf welchem Wege sie gewonnen sind.

Teleröntgenographie.

Eine Methode, welche imstande ist, rein objektiv den Herzschatten in annähernd wirklicher Größe darzustellen, ist die Teleröntgenphotographie.

Sie erinnern sich, daß ich Ihnen eingangs zu überlegen gab, daß bei der Divergenz der Röntgenstrahlen die Projektionsfehler um so größer werden, je näher Sie das zu durchleuchtende Objekt an die Antikathode rücken und je weiter Schirm oder Platte vom Objekte entfernt werden. Die Distanz Schirm—Herz ist durch die Dicke der Brustwand fixiert, dagegen sind wir imstande, den Röhrenabstand zu vergrößern. In Abständen von 1 *m* vom Schirme beträgt aber die maximale Vergrößerung des Herzschattens immerhin noch 1 *cm*. In 2 *m* Distanz erhalten wir ein Bild, das um 5 *mm* zu groß erscheint. Dabei sind die maximalen Fehler angenommen, soweit sie sich aus der geometrischen Konstruktion des Schattens ergeben unter der Voraussetzung, daß das Herz in Ruhelage sich befände. Sie wissen nun aber gewiß zum Teil aus eigener Erfahrung, daß wenigstens bis vor nicht allzu langer Zeit Durchleuchtungen und Photographien der Thoraxeingeweide auf solche Entfernungen noch nicht möglich waren; um die Ausarbeitung einer dies ermöglichenden Methode haben sich besonders *Köhler, Albers-Schönberg, Groedel* u. a. verdient gemacht. Die Details dieser Dinge will ich hier nicht ausführen, da sie in das rein technische Gebiet der Röntgenologie fallen. Nur so viel möchte ich sagen, daß das Verfahren durchaus nicht so kostspielig ist, als vielleicht vermutet wird. Ein gutes Instrumentarium auch älterer Konstruktion genügt im Prinzipe vollkommen. Die Induktionsspule muß nur hohe Primärstromstärken vertragen können (etwa 60 Ampère). Es ist ferner erforderlich, Vorrichtungen anzubringen, welche den für die Röhren schädlichen Schließungsfunken vollständig ausschalten. Dies wird durch vorgeschaltete Drosselröhren oder ähnliche Einrichtungen, welche nur eine Stromrichtung passieren lassen, erreicht. Die Röhre selbst ist eine Metallkühlröhre, weil es sich darum handelt, hohe Hitze gerade von kurzer Dauer möglichst rasch abzuleiten, wozu sich Metall besser eignet als Wasser, welches zwar eine größere Wärmekapazität besitzt, aber ein schlechterer Wärmeleiter ist. Belegen Sie die photographische Platte noch auf beiden Seiten mit Verstärkungsschirmen, so sind Sie imstande, mit einem solchen Instrumentarium Fernaufnahmen in 2 *m* Distanz in 5—10 Sekunden von hinreichender Exposition anzufertigen. Die Lungenfelder zeigen noch ein Korn, welches vom Verstärkungsschirm herrührt, das aber nicht die Ausmessung der Herzsilhouette verhindert (Teleröntgenbild einer Mitralstenose, Tafel X, Fig. 4).

Wenn auch ein solches Verfahren noch nicht allen wünschenswerten Anforderungen entspricht, so sind doch schon wesentliche Vorteile gegenüber den gewöhnlichen Aufnahmen und auch der Orthodiagraphie gegeben: Die Kürze der Aufnahmszeit garantiert die Möglichkeit einer sichereren Ruhestellung des Patienten; es kann ohne Anstrengung eine Respirationsphase erfaßt werden. Vor allem aber ist sie vollständig objektiv und kann

von jedem auch ohne große technische Fertigkeit ausgeführt werden. Die betreffenden Bilder sind dann ohne weiteres vergleichbar, was bekanntlich von orthodiagraphisch gezeichneten durchaus nicht gesagt werden kann.

Einen Fehler werden Sie vielleicht in der noch immer im Verhältnis zum Ablauf einer Herzaktion zu lange dauernden Expositionszeit sehen. Sie möchten das Herz im Momente der vollständigen Sys- oder Diastole fixiert haben. Gewiß ist dies für klinische Studien ein berechtigter Wunsch. Es ist auch, allerdings mit Hilfe eines etwas komplizierteren Instrumentariums, schon möglich geworden, Aufnahmen in einer Dreißigstelsekunde (angeblich auch in noch kürzerer Zeit) herzustellen. Damit ist wirklich die Bedingung einer Momentaufnahme erfüllt. Ich gebe aber zu bedenken, daß eine einzige so hergestellte Platte wenig nützt, da man nicht imstande ist, sie immer in dem gleichen Augenblicke der Herzphase wieder zu treffen; man ist auf den Zufall angewiesen, zum Beispiel gerade den Moment der vollendeten Systole zu erfassen. Solche Bilder sind also nicht ohneweiters vergleichbar. Sie werden es erst, wenn eine ganze Serie aufeinanderfolgender Aktionsmomente einzeln genommen werden können, wenn wir eine kinematographische Photographie machen. Auch dies ist in allerjüngster Zeit bereits gelungen. Allerdings erfordert dieselbe einen kostspieligen und komplizierten Apparat, der vorläufig die allgemeinere praktische Verwendung in Frage stellt.

Resümieren wir das heute Besprochene, so kommen wir etwa zu folgenden Sätzen: Das Röntgenverfahren liefert für die Untersuchung des Herzens auch bei seiner einfachsten Durchführung, gewöhnlicher Photographie auf der Platte und Beobachtung am Fluoreszenzschirm trotz anhaftender Fehler doch in vielen Fällen eine wertvolle Ergänzung des Perkussionsbefundes. Insbesondere sind es einzelne scharfausgeprägte Konfigurationstypen, welche, auch wenn sie untereinander kombiniert sind, Schlüsse zu ziehen gestatten auf abnorme Füllungszustände einzelner Herzabschnitte oder Volumsvermehrungen muskulärer Teile. Ebenso wird die Kenntnis über die Lage tiefer liegender Teile, welche der Perkussion schwer zugänglich sind, wesentlich erweitert.

Die Beobachtung am Fluoreszenzschirm dient in bequemer Weise dem Studium aller bewegten Vorgänge am Herzen, welche damit direkt oder indirekt zusammenhängen (Herzaktion — respiratorische Veränderungen). Sie ist als solche jedenfalls wertvoller als die bloße Größenbestimmung des Herzens mittelst der Orthodiagraphie. Dieser hängt der Fehler des Subjektiven an, welcher durch die Teleröntgenphotographie vermieden wird. Ganz exakte Beurteilung wäre erst durch kinematographische Formenaufnahmen garantiert.

Elektrokardiogramm.

Sie haben, meine Herren, aus den obigen Ausführungen entnehmen können, daß mittelst des Röntgenverfahrens Ihnen die Möglichkeit geboten ist, Ihre Kenntnis in bezug auf Lage, Form und Größe des Herzens sowie einzelner Herzabschnitte gegenüber dem rein perkussorischen Befunde

zu erweitern. Sie haben auch in manchen Fällen Einblick erhalten in den Aktionstypus einzelner Herzabschnitte bzw. der großen Gefäße. Ich möchte Sie nun mit einer Methode vertraut machen, welche Ihnen Aufschluß gibt über die mechanische Leistungsgröße einerseits der Vorhöfe, andrerseits der Kammertätigkeit, sowie über die Anomalien der Koordination und Sukzession der einzelnen sich zusammenziehenden Herzabteilungen. Ich gehe dabei nicht auf das Tierexperiment (Suspensionsverfahren etc.) ein, ebenso sollen diesmal auch nicht die sphygmographischen Methoden berücksichtigt werden, ohne damit den Wert derselben unterschätzen zu wollen. Die heutige Auseinandersetzung soll eben nur dem Elektrokardiogramm dienen.

Sie wissen, daß jeder quergestreifte Muskel bei seiner Kontraktion als Effekt der während derselben ablaufenden chemischen Vorgänge einen elektrischen Strom, Aktionsstrom genannt, liefert. Dabei ist es ganz gleichgültig, wodurch die Kontraktion zur Auslösung gebracht worden ist. Seine Stärke hängt ceteris paribus nur von der Größe der Kontraktion ab. Wir sind imstande, diesen Strom zu messen und auch mit geeigneten Apparaten graphisch zu verzeichnen. Lassen wir gleichzeitig auch die Zuckung rein mechanisch schreiben, so finden wir, daß elektrische und mechanische Zuckungskurve zeitlich zusammenfallen und daß auch ein bestimmtes quantitatives Verhältnis zwischen beiden besteht. Es war naheliegend, dieses Beispiel auf den Herzmuskel anzuwenden. Aber auch beim freigelegten Tierherzen stieß man dabei auf mancherlei, vorwiegend technische Schwierigkeiten. Denn erstlich ist ja der Kontraktionsablauf hier ein viel komplizierterer als dort und andrerseits folgen die Schwankungen so rasch aufeinander, daß die verwendeten Meßinstrumente infolge ihrer Trägheit nicht rasch genug den einzelnen Impulsen folgen konnten.

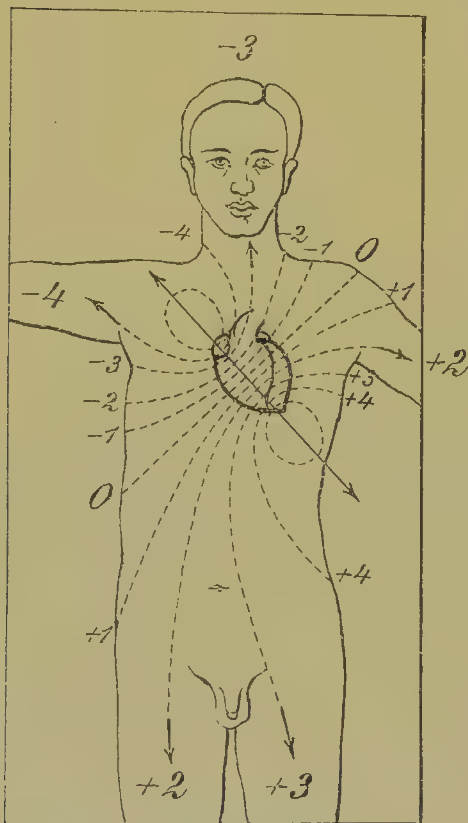
Einthoven hat nun durch Einführung des Saitengalvanometers ein für diese Zwecke brauchbares Instrument geschaffen. Das Prinzip desselben ist folgendes: Zwischen den einander eng gegenüberliegenden Polen eines starken Magneten (natürlichen oder Elektromagneten), also in einem starken magnetischen Felde, ist ein Platinfaden von 2—4 μ Dicke ausgespannt. Die Enden dieses Fadens stehen einerseits mit dem stromableitenden Elektroden in Verbindung und können andrerseits durch Mikrometerschrauben in ihrer Distanz geändert werden, so daß man die Stärke der Fadenspannung beeinflussen kann. Schickt man nun einen Strom von der Stärke, wie er dem Aktionsstrom des menschlichen Herzens entspricht, durch die Saite, so wird derselbe den Magnet abzulenken suchen; da aber dieser unbeweglich ist, muß der Faden selbst eine Ablenkung erfahren. Diese ist um so größer, je stärker das magnetische Feld, je geringer die Fadenspannung und je größer die Stromschwankung in der leitenden Saite ist. Magnetisches Feld und Fadenspannung können wir aber konstant erhalten, so daß der Ausschlag des Fadens tatsächlich ein Maß des Aktionsstromes darstellt. Natürlich ist die Saite nicht mit freiem Auge sichtbar und muß daher durch ein Projektionsmikroskop vergrößert werden. Auf einem lichtempfindlichen Streifen werden dann ihre Ausschläge auf photographischem Wege fixiert.

Sie sehen die Vorteile, welche dieses Instrument gegenüber anderen Meßinstrumenten bieten muß: Durch Verstärkung des magnetischen Feldes können auch die schwächsten Ströme noch darstellbar werden und andrerseits wird der Faden, welcher praktisch fast gewichtslos ist, also ein

äußerst geringes Trägheitsmoment besitzt, den geringsten Schwankungen prompt folgen.

Wie ist es denn aber nun möglich, die Aktionsströme des Herzens bei uneröffnetem Thorax zu erhalten? Ich bitte Sie, sich zu erinnern, daß das menschliche Herz asymmetrisch im Körper liegt (Fig. 16). Wenn man von zwei Stellen der Körperoberfläche ableitet, erhält man je nach der Lage derselben zueinander ein verschieden starkes Stromgefälle. Sie finden in der vorliegenden schematischen Figur Linien eingezeichnet, welche Punkte von gleichem elektrischen Potentiale verbinden. Das größte Stromgefälle entsteht, wie Sie sehen, bei Ableitung vom rechten Arm und linken Bein (—4 und + 3) zwischen rechtem und linkem Arm —4 gegen + 2. Natürlich sind auch andere hier nicht angedeutete Modifikationen möglich, z. B. vom Oesophagus und Anus aus. Für rein praktische Zwecke dürfte sich am meisten die Ableitung von den Armen empfehlen.

Fig. 16.



Nach *Nikolai.*

Sie werden die Frage aufwerfen: Wie verhält sich nun bei einer solchen Untersuchung die übrige Muskulatur, glatte und quergestreifte, speziell die durch Atmung in Aktion gesetzte, ferner, wie kann man sich denn vor den Störungen des Körperstromes, welcher der Effekt der gesamten Drüsenfunktion ist, schützen?

Die Antwort lautet: Bewegungen der willkürlichen Muskulatur können bei Erwachsenen leicht ausgeschaltet werden. Der Untersuchte sitzt auf einem bequemen Stuhl mit umstellbarer Rückenlehne, so daß er unter Umständen auch im Liegen untersucht werden kann. Die Hände werden schlaff in zwei Gefäße mit Wasser gehalten, das zwecks besserer Leitung angewärmt und mit etwas Kochsalz versetzt ist. In diese Becken tauchen die Elektroden, welche wiederum durch gewöhnliche Leitungsdrähte mit dem Saitengalvanometer verbunden sind. Damit ist auch die Möglichkeit gegeben, Meßinstrument und Kranken räumlich weit voneinander zu trennen, so daß derselbe etwa auch in seinem Zimmer in aller Ruhe bleiben kann. Die Aktion der Atemmuskulatur kommt nicht zum Ausdruck, weil sie eine symmetrische ist und infolgedessen ihre Potentiale zwischen rechts und links sich aufheben. Außerdem aber kommt noch hinzu, daß die durch quergestreifte und glatte Muskulatur hervorgerufenen Aktionsströme immer viel träger verlaufen, so daß sie sich als solche ganz unverkennbar auf der photographierten Kurve markieren.

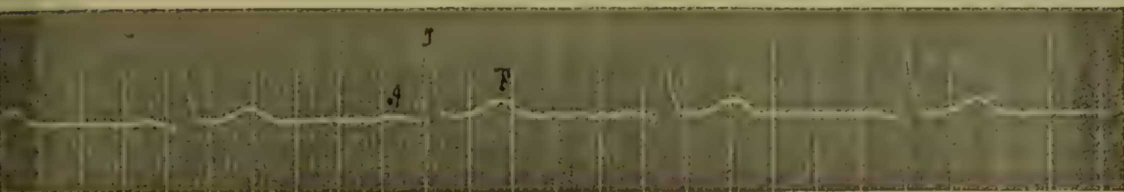
Recht bedeutend, an Größe den Aktionsstrom des Herzens weit übertreffend, ist der übrige „Körperstrom". Derselbe schwankt zwar auch,

aber nur äußerst langsam, so daß wir denselben mittelst geeigneter Vorrichtungen für die Dauer eines Versuches unschädlich machen können. Wir brauchen nur ihm einen Strom von gleicher Größe in umgekehrter Richtung entgegenzuschicken. Sie können sich dies etwa in folgender Weise klar machen: Wir ermitteln Größe und Richtung des Körperstromes; dieselbe sei zum Beispiel + A. Unter der Voraussetzung, daß dieser längere Zeit nahezu konstant bleibt, schalten Sie in den Stromkreis (also zwischen Galvanometer und Körperleitung) einen zweiten ein, der demselben entgegengesetzt, aber gleich groß ist — A; so bleibt der reine Aktionsstrom des Herzmuskels übrig:

$$+A + \underbrace{a + b + c}_{\text{der Herzaktionsstrom}} - A = a + b + c$$

Auf nähere technische Details will ich mich heute nicht einlassen, sondern nur noch bemerken, daß, wenn die gewonnenen Kurven quantitativ mit einander vergleichbar sein sollen, berücksichtigt werden muß, daß Fadenspannung und Stärke des magnetischen Feldes gleichbleiben müssen. Ferner

Fig. 17.



ist auch immer der Leitungswiderstand (Haut, verschiedene Temperatur des Wassers etc.) festzustellen und in Rechnung zu ziehen.

Die so gewonnenen Kurven (gesunder Individuen gleichen Alters) zeichnen sich durch große Konstanz in ihren einzelnen Anteilen aus. Ich zeige Ihnen hier erst eine solche, welche von einem 30jährigen gesunden Manne stammt (Fig. 17).

Sie finden, daß sich die mit *A*, *J* und *F* bezeichneten Erhebungen regelmäßig wiederholen. Wir wollen nun auf die Deutung dieser Zacken etwas näher eingehen. Als tatsächlich kann nach den umfangreichen Untersuchungen von *Einthoven, Kraus*, *Nikolai* und anderen an gesunden und kranken Individuen sowie unter Heranziehung des Tierexperimentes angenommen werden, daß die mit *A* bezeichnete Erhebung der Ausdruck der Kontraktion der Atrien ist.

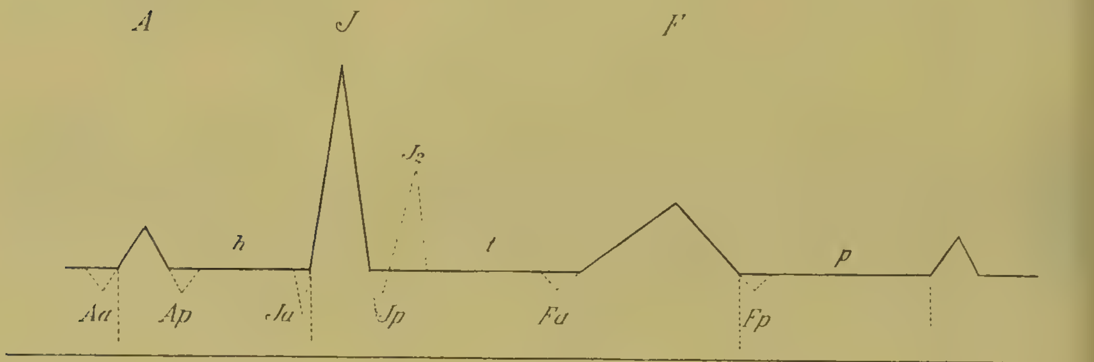
Der Vorhofszacke folgen die steile Erhebung *J* und der weniger steile Gipfel bei *F*. Dieser Teil des Cardiogramms entspricht der Kontraktion der beiden Ventrikel. Eine scharfe Scheidung, welcher Anteil davon auf die rechte oder linke Kammer entfällt, läßt sich dabei gewöhnlich nicht machen. Wir können aber doch annehmen, daß die Erregungsvorgänge im Herzen von der Basis rechts oben gegen die Spitze links unten ablaufen, der erstere Teil die mit *J* bezeichnete Initialzacke mehr

mit dem rechten, das übrige, die Finalschwankung mit dem linken Ventrikel in Beziehung gebracht werden kann.

Die schematische Darstellung des Elektrodiagrammprofils läßt sich also schematisch in folgender Weise wiedergeben (Fig. 18).

Dieses unterliegt auch in der Norm nun gewissen Veränderungen; die auffallendsten sind durch das Alter bedingt.

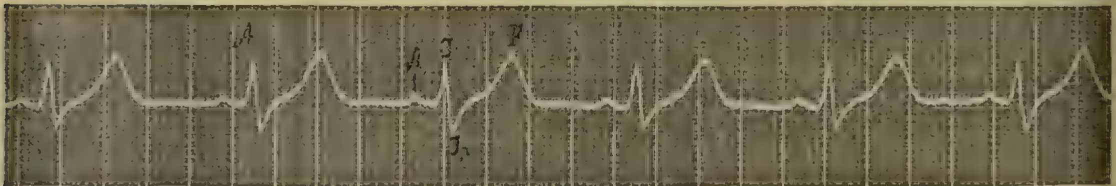
Fig. 18.



Nach *Nikolai.*

Das Kardiogramm des Säuglings unterscheidet sich, wie Sie aus beifolgender Abbildung (Fig. 19) erkennen können, ganz wesentlich von dem früheren. Es lassen sich zwar ohne Zwang die Zacken *A*, *J*, *F* wiederfinden, die Initialschwankung erscheint jedoch insofern verändert, als ihr absteigender Schenkel unter die Abszisse getreten ist (punktierte Linie *Jp* im Schema), während die Finalschwankung gegenüber der initialen an Höhe bedeutend zugenommen hat. Mit wachsendem Alter ändert sich dieses

Fig. 19.



Höhenverhältnis, indem *F* gegenüber *J* immer flacher wird. Auf das vollständige Fehlen von *F* werden wir später noch zurückkommen.

Eine weitere Modifikation der Kurve, welche noch ins Bereich der Norm fällt, tritt dadurch auf, daß die Vorhofsschwankung fehlt oder wenigstens kaum angedeutet ist. Daß dieselbe überhaupt klein erscheint, entspricht der geringeren Muskelmasse und der normalerweise geringen geleisteten Arbeit der Vorhöfe. Immerhin gehört das vollkommene Fehlen der Zacke

bei normalen Individuen doch zu den Ausnahmen, vorausgesetzt, daß in der richtigen Weise abgeleitet wurde.

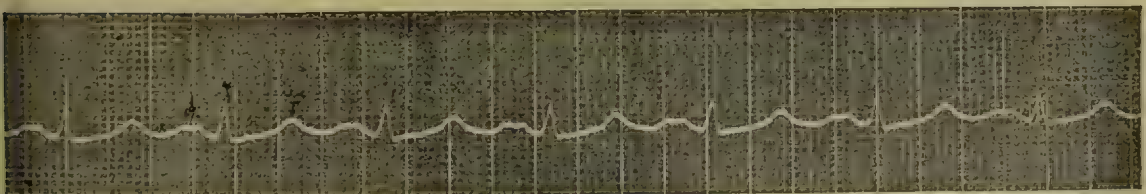
Beim absterbenden oder vergifteten Herzen geht die früher normal ausgeprägte Atriumschwankung allmählich verloren. Man darf wohl annehmen, daß, wenn in einer länger zusammenhängenden Reihe von Elektrokardiogrammen eines Individuums die Atriumschwankung im allgemeinen gut ausgeprägt erscheint und nur in einzelnen Kurven dieser Reihe fehlt, ein pathologischer Zustand vorhanden ist.

Fig. 20.



Als pathologisch muß ferner eine abnorm hohe Atriumschwankung angesehen werden. Wir finden sie dann, wenn der Vorhof eine abnorm große Arbeit zu leisten hat, also z. B. bei Mitralstenose. Die beifolgende Kurve (Fig. 20) gibt Ihnen ein Bild davon. Dieselbe stammt von einem Patienten mit erheblicher Stenosierung des Ostium venosum sinistrum. Das laute präsystolische Crescendogeräusch, der stark akzentuierte I. Herzton, der im Röntgenbild bedeutend vergrößerte linke Vorhof geben im Zusammen-

Fig. 21.



halt mit dem vorliegenden eine gute Vorstellung von dem pathologischen Geschehen.

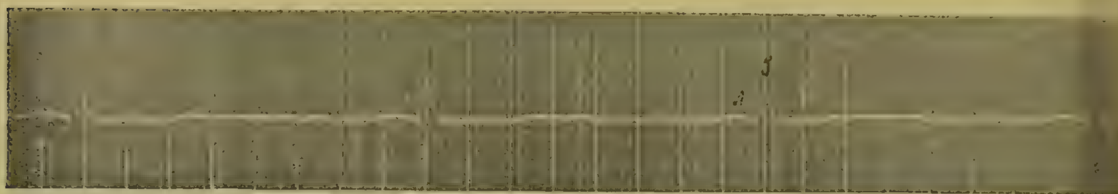
Nicht selten finden wir aber auch bei Mitralstenosen eine Verbreiterung des Gipfels der *A*-Zacke, wie Sie aus der obigenen Abbildung ersehen können (Fig. 21).

Die Größenschwankungen der Atriumzacke lassen also besonders dann, wenn sie an einem und demselben Individuum beobachtet werden, gewisse Schlüsse zu auf die mechanische Leistungsfähigkeit der Vorhöfe.

Eine praktisch wichtige Tatsache ist das vollständige Fehlen oder Negativwerden der Finalschwankung. Sie haben bereits gehört, daß

im allgemeinen mit zunehmendem Alter die Ordinatenhöhe der *F*-Zacke gegenüber *J* abnimmt; beim absterbenden Herzen fehlt sie ganz. Es lag nun nahe, ein vorzeitiges Kleinerwerden oder Schwinden derselben als etwas schwer Pathologisches anzusehen. Man ist in dieser Beziehung etwas zu weit gegangen, wenn man daraus exakte Schlüsse auf die Beschaffenheit des Myokards ziehen zu können glaubte. Die diesbezüglichen Beobachtungen erstrecken sich meines Erachtens auch noch nicht auf genügend große Zeiträume. Aber so viel darf man wohl sagen, daß Kardiogramme,

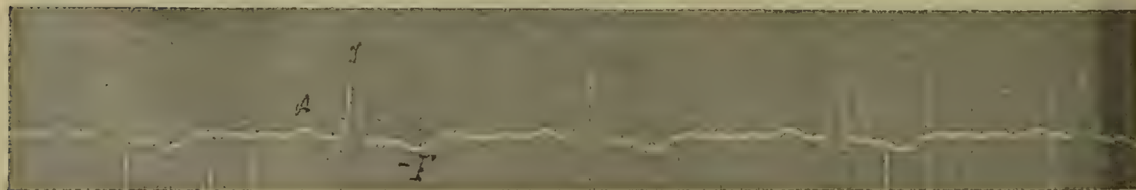
Fig. 22.



bei denen die Finalschwankung fehlt und die Pausen verlängert sind oder *F* sogar negativ geworden ist (Fig. 22 und Fig. 23), immerhin für eine schwerere Schädigung des Myokards sprechen, während ein Erhaltenbleiben des jugendlichen Typus, wie ihn Fig. 19 zeigt, mehr eine nervöse Störung annehmen läßt. Man hat diesen infantilen Typ, wenn er bei Erwachsenen noch vorhanden ist, direkt als den nervösen bezeichnet.

Eine weitere wichtige Erhebung, welche mittelst des Elektrokardiogramms gemacht wurde, ist die Möglichkeit, das Schlagen eines Herzanteils für sich, also Extrasystolen, mit voller Sicherheit er-

Fig. 23.



kennen zu können. *Kraus* und *Nikolai* haben durch das Tierexperiment festgestellt, daß die Kontraktionen des rechten und linken Ventrikels für sich ganz verschiedene Kurven geben (Fig. 24).

Ein Blick auf die beifolgenden Kurven zeigt Ihnen eine Ähnlichkeit mit den experimentell gewonnenen (Fig. 25 u. Fig. 26).

Aus Fig. 26 ersehen Sie aber noch mehr: J_1 J_2 J_3 entsprechen der Initialschwankung dreier Systolen, die Finalschwankung ist negativ; es folgt nun vorzeitig eine Extrasystole *E* des linken Ventrikels und dieser nach längerer Pause wieder ein normaler Herzschlag J_4. Sie können sich

überzeugen, daß die Zeit der drei ersten Schläge gleich ist der von J_3-E (kompensatorische Pause) J_4. Ich glaube, daß dieses Beispiel genügt, Ihnen zu zeigen, welchen Wert diese Methode besitzt für die Analyse der Herzarhythmien.

Fig. 24.



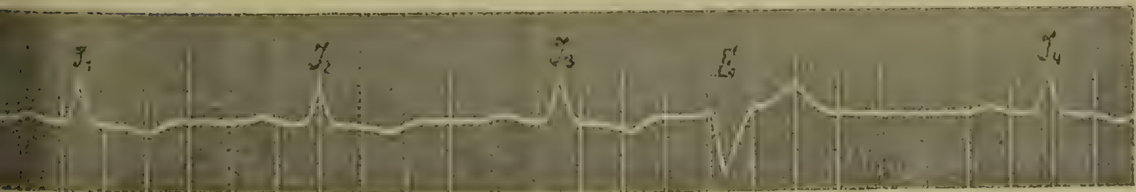
Elektrokardiogramm des rechten Ventrikels. Elektrokardiodiagramm des linken Ventrikels.
(Nach *Kraus-Nikolai.*)

Es würde den Rahmen dieses Vortrages überschreiten, wollte ich auf die umfangreichen klinischen und experimentellen Untersuchungen, welche darüber angestellt worden sind, eingehen. Ich verweise auf die einschlägige

Fig. 25.



Fig. 26.



Literatur. Nur soviel sei gesagt, daß auf Grund derselben sich eine ungezwungene Gruppierung der Arhythmien geben läßt (nach *F. Kraus*).

1. Arhythmien hervorgerufen durch Herzschläge, ausgelöst durch normalen oder pathologischen Reiz am richtigen Ort zu falscher Zeit.

Die Elektrokardiogrammkurve hat in diesen Fällen das gewöhnliche Aussehen, *A*, *J*, *F* sind vorhanden, aber die Perioden sind ungleich lang, verkürzte und verlängerte Pausen.

2. Arhythmien infolge pathologischer Reize am falschen Ort. Hier ist Gestalt und Größe des Elektrokardiogramms atypisch (Beispiel Fig. 25 und 26). Es kann auch zu einer Kombination der ersten und zweiten Gruppe kommen, wie man dies bei perpetuierlichen Arhythmien beobachten kann.

3. Gestörte Kontraktionsfolge der Vorhöfe und der beiden Kammern (atrio-ventrikuläre Dysrhythmie).

Wenn mit dem Gesagten die Ergebnisse der Untersuchung des Herzens mittelst des Elektrokardiogramms eigentlich nur angedeutet werden konnten, so dürften Sie dadurch doch einen Einblick bekommen haben, welch große Bedeutung diese Methode speziell für die funktionelle Herzdiagnostik hat. Sollte sich auch in späterer Zeit die Deutung mancher Einzelnheiten noch ändern, in den Grundzügen dürfte das bisher Geschaffene doch erhalten bleiben.

Taf. IX.

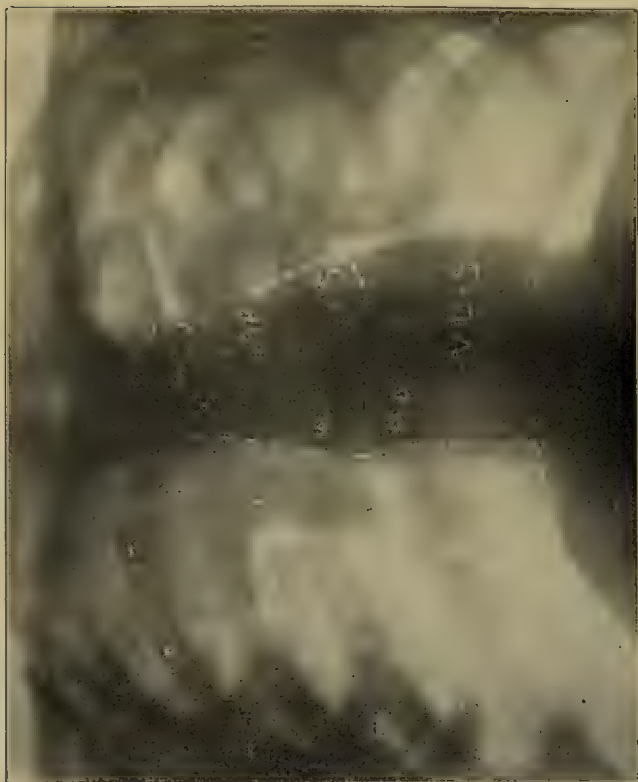




Fig. 2.



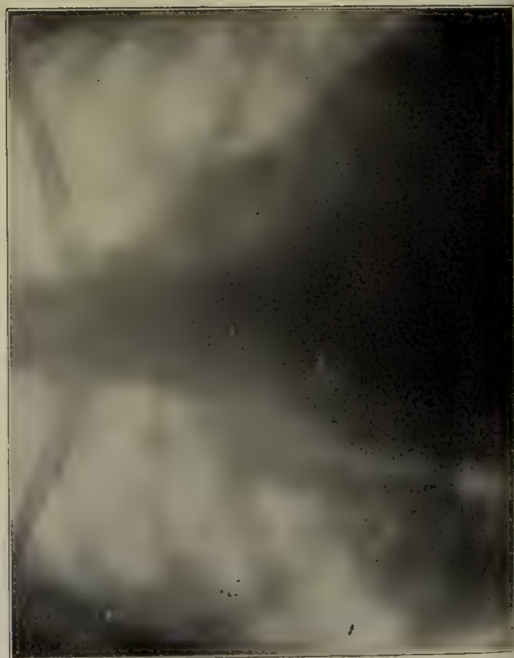


Fig. 1.

Urban & Schwarzenberg Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

Taf. X.



Fig. 3.

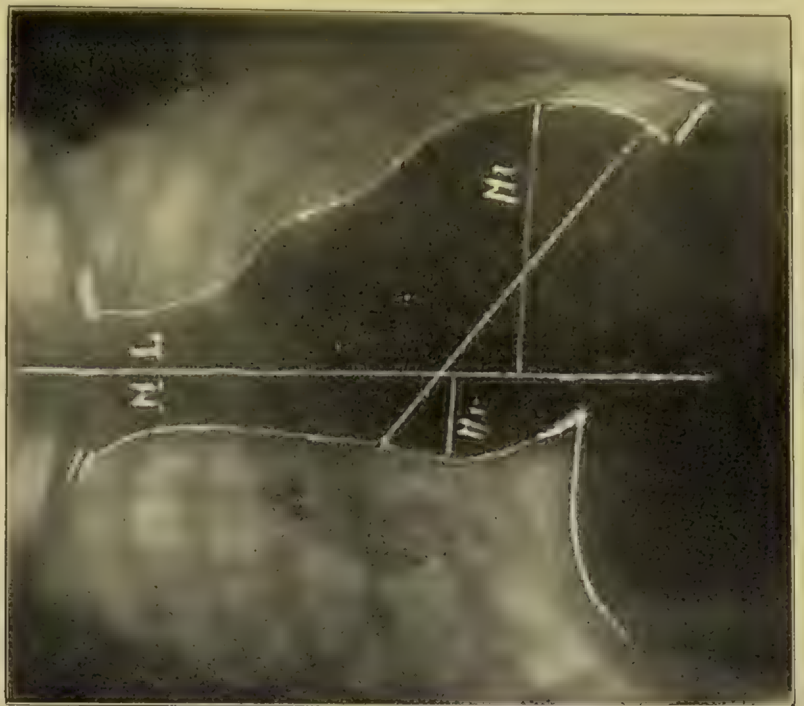


Fig. 4.

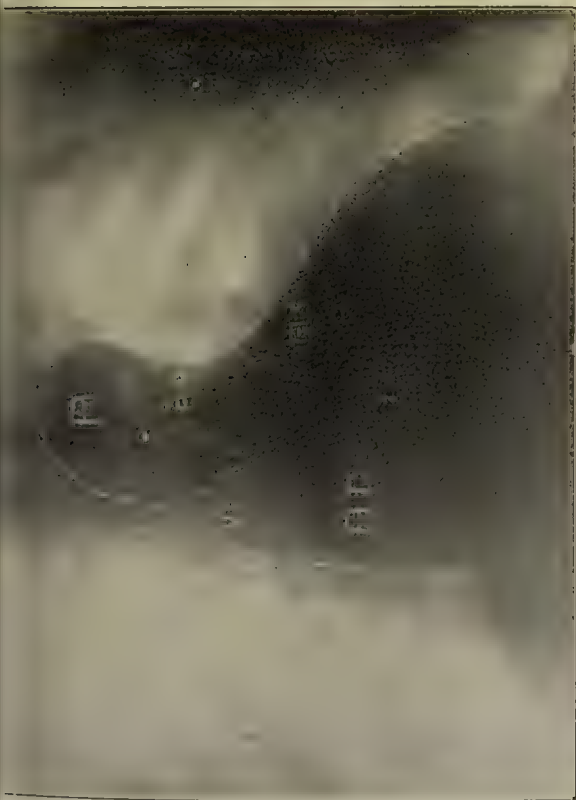


Fig. 1.

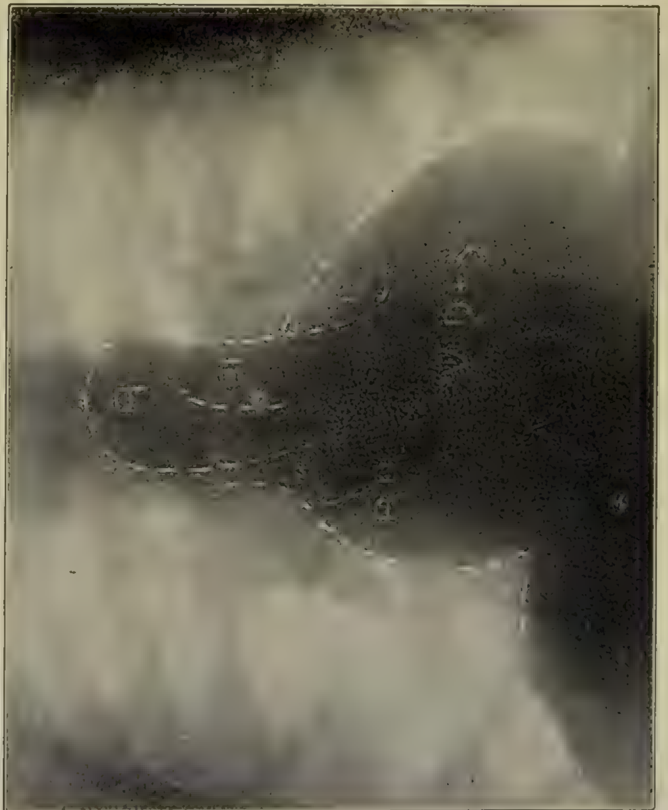


Fig. 2.

Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien. Druck von Gottlieb Gistel & Cie. in Wien.

11. VORLESUNG.

Asthma bronchiale (essentielles Asthma, Asthma spasmodicum nervosum).

Von

A. Goldscheider,

Berlin.

Meine Herren! Ein Anfall von quälender Atemnot und Erstickungsangst mit tiefen, oft pfeifenden Atmungen von stunden- bis tagelanger Dauer, oft, aber nicht immer, von katarrhalischen Erscheinungen begleitet, die sich auch in den Fällen, wo sie anfangs fehlen, im weiteren Verlaufe hinzuzugesellen pflegen. Um diesen Kern gruppieren sich noch mannigfaltige schwankende Symptome. So variiert die Art, wie der Anfall in Erscheinung tritt. In manchen Fällen tritt er plötzlich hervor, in anderen gehen ihm Empfindungen von Beengung und Verschwollensein in der Nase, der Kehle, der Brust voran. Häufig wächst der Anfall aus einem bestehenden Katarrh heraus; nachdem ein akuter Schnupfen, eventuell mit begleitendem Kehlkopf- und Luftröhrenkatarrh, kürzere oder längere Zeit bestanden hat, tritt im Anschluß an heftiges Niesen oder Nasenschnauben oder an Hustenstöße der erste Asthmaanfall hervor. Oder der Katarrh steigt zu den Bronchien hinunter und zum Bronchialkatarrh gesellt sich das Asthma hinzu, auch hier oft so, daß sich der erste Anfall an heftige Hustenstöße anschließt. Mit diesen Beziehungen zum Katarrh hängt es zusammen, daß die Asthmaanfälle besonders häufig im Herbst und Winter sich einstellen.

Die Dyspnoe zwingt den Patienten, sich im Bett aufzusetzen oder das Bett mit einem Sessel zu vertauschen. Die Atmung ist vertieft und angestrengt, man sieht die Kopfnicker und Scaleni in Tätigkeit und erkennt die verlängerte und mühsame Ausatmung. Die Inspiration, welche vorwiegend costal ist, geschieht mit tiefen, kurzen Zügen, während die Exspiration langsam und im Gegensatz zur Norm mit Aufwendung aktiver Muskelkraft ausgeführt wird. Die Exspiration dauert nach *Biermer* doppelt so lange als die Inspiration; die Pause zwischen In- und Exspiration fehlt. Beide Atmungsphasen, namentlich aber die Exspiration, sind von pfeifend-schnurrenden, zuweilen weithin hörbaren Geräuschen begleitet. Die Hautfarbe ist während des Anfalls regelmäßig eine cyanotische; nicht selten zeigt sich Schweißausbruch. Der Puls ist beschleunigt.

Das Zwerchfell steht tief, die abdominalen Atmungsbewegungen treten gegenüber den costalen stark zurück.

Subjektiv besteht ein quälendes Erstickungsgefühl, bei den ersten Anfällen mit Angst verbunden, welche sich bei Wiederholung derselben zu verlieren pflegt.

Die Dauer des Anfalls beträgt meist eine bis mehrere Stunden, kann sich aber auch mit wechselnder Stärke über Tage hinziehen. Das Ende des Anfalls vollzieht sich meist allmählich.

Auch bei denjenigen Fällen, welche ohne vorangegangenen Katarrh auftreten, pflegt im weiteren Verlauf ein solcher sich hinzuzugesellen. Es kommt zur Expektoration eines meist zähen, schleimigen Sputums, welches im weiteren Verlaufe mehr die Eigenschaften des schleimig-eitrigen Sputums annehmen kann (siehe unten). Der hinzugetretene Bronchialkatarrh kann den oder die Asthmaanfälle überdauern; während des Bestehens des Katarrhs können erneute Asthmaanfälle auftreten.

Der Bronchialkatarrh kann sich in die Länge ziehen und mit einem andauernden, zwar nicht krampfhaft-asthmatischen, aber doch dyspnoischen Zustand verbunden sein.

Schließlich kann der Katarrh ganz und gar chronisch werden und zu Emphysem führen und auf dem Boden dieses chronisch-dyspnoischen Zustandes können sich akute asthmatische Attacken erheben.

Die nähere physikalische Untersuchung während des Anfalles ergibt den perkutorisch leicht zu führenden Nachweis des tiefen Zwerchfellstandes. Die respiratorischen Verschiebungen der unteren Lungenränder sind sehr gering. Das Atmungsgeräusch erscheint durch laute giemende und schnurrende Rhonchi verdeckt. Die Exspiration überwiegt an Dauer und Stärke der Geräusche die Inspiration und geschieht mit Aufwendung aktiver Muskelkraft. Ist das Atmungsgeräusch durch die Rhonchi hindurch zu hören, so erscheint es sowohl bei der In- wie bei der Exspiration verschärft, bei letzterer ganz besonders und bei dieser auch zugleich von bronchialem Charakter. Weiterhin treten feuchte Rasselgeräusche auf.

Die Atmung ist von gewöhnlicher, häufig von verringerter Frequenz und von Hustenstößen unterbrochen, welche zunächst kein oder nur ein spärliches, zähes, glasiges Sekret herausbefördern. Reichlicher wird der Auswurf erst, nachdem die Höhe des Anfalls überschritten ist oder dieser ganz aufgehört hat. Weiterhin kann das Sputum eine mehr graugelbliche und flüssigere Beschaffenheit annehmen.

In dem Sputum finden sich einige mikroskopisch erkennbare Bestandteile, denen man vorübergehend eine gewisse ursächliche und wesentliche Bedeutung für den Asthmaanfall zugeschrieben hat. Dies sind:

1. Die *Leyden*schen Asthmakristalle, welche von fein zugespitzter oktaedrischer, lanzettförmiger Gestalt sind und an Größe und Zahl außerordentlich variieren. Ihre Substanz ist ein Eiweißabkömmling, über dessen Natur zahlreiche Untersuchungen ohne ein bisher allgemein anerkanntes Ergebnis angestellt worden sind. Sie sind identisch mit den von *Charcot* in Milz und Blut Leukämischer, von *Neumann* im leukämischen und normalen Knochenmark gefundenen Krystallen.

2. Eosinophile Zellen, welche vielleicht zu den Asthmakristallen insofern in einer gewissen Beziehung stehen, als sie die Bildungssubstanz derselben enthalten. Diese Zellen sind gelegentlich auch im Blute der Asthmatiker, besonders nach den Anfällen, vermehrt angetroffen worden *(v. Noorden)*.

3. Spiralfäden, *Curschmann*sche Spiralen: spiralig gewundene Bildungen von zierlicher Struktur, aus einer zäh-schleimigen Substanz bestehend. Dieselben entstehen in den Bronchiallichtungen, wie es scheint, durch den Einfluß des respiratorischen Luftstroms.

4. Fibringerinnsel *(A. Schmidt).*

5. Abgestoßene Zylinderepithelzellen.

v. Leyden hatte die Hypothese aufgestellt, daß die Kristalle infolge ihrer spitzen Form auf die sensiblen Bronchialnerven irritierend wirken und dadurch den Asthmaanfall hervorrufen sollten. Allein es hat sich gezeigt, daß dieselben nur von accidenteller Bedeutung sind und erst allmählich aus dem Bronchialsekret hervorgehen. Ebensowenig kann den anderen Sputumbestandteilen eine ursächliche oder auch nur spezifische Beziehung zum Asthmaanfall zugeschrieben werden; die eosinophilen Zellen finden sich bei anderen Schleimhautkatarrhen gleichfalls (zum Beispiel beim Schnupfen), die Spiralen sind beim Bronchialkatarrh ohne Asthma und bei Pneumonie gefunden worden. Ja, der Katarrh und das Sekret sind überhaupt nicht wesentlich, sondern gesellen sich dem asthmatischen Anfall erst sekundär hinzu.

Der Puls ist fast stets beschleunigt, zuweilen sehr frequent (120 bis 132) und leicht unterdrückbar. Am Herzen findet sich bei den einfachen akuten Anfällen nichts besonderes.

Die Körpertemperatur ist nicht verändert, kann aber durch den sekundär sich anschließenden Bronchialkatarrh erhöht werden.

Der asthmatische Anfall, welcher besonders oft zur Nachtzeit den Schlafenden überrascht, zeigt die größten Verschiedenheiten nach Stärke und Häufigkeit des Auftretens. Schwächste Anfälle, kaum als solche zu erkennen, können mit schweren wechseln.

Monate- und jahrelange Zwischenräume kommen ebenso vor wie ein gehäuftes Auftreten. Während manche Personen überhaupt nur von vereinzelten Attacken heimgesucht werden, tritt bei anderen eine derartige Häufung ein, daß ein Anfall sich an den anderen in kurzen Zwischenräumen von Wochen oder Tagen anschließt und am Ende ein „chronisches Asthma“ entsteht. Auch bei diesen Fällen pflegt eine Periode selteneren Auftretens den Beginn des Leidens zu bezeichnen.

Der Schwere des Anfalls entspricht gewöhnlich die Dauer desselben, welche zwischen 15 Minuten und mehreren Tagen wechseln kann.

Die Häufung der Anfälle führt zu immer länger nachdauernder Bronchitis und zum Volumen pulmonum auctum, so daß das chronische Asthma zugleich die Erscheinungen eines chronischen Bronchialkatarrhs und Emphysems, eventuell mit Bronchiektasiebildung darbietet. Die Dyspnoe ist hierbei dauernd vorhanden, anfallsweise sich steigernd und wieder nachlassend. Jedoch ist das subjektive Gefühl der Atemnot hierbei oft viel geringer, als man nach dem äußeren Anblick der etwas cyanotischen und hörbar und vertieft respirierenden Patienten vermuten sollte. Das chronische Asthma führt wie das aus anderen Ursachen entstandene Emphysem zur Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens und weiterhin zu degenerativen Erkrankungen der Herzmuskulatur und ihren Folgezuständen.

Sehr häufig fällt bei den an Asthma bronchiale Leidenden ein neurasthenisches Wesen auf, wie sie auch nicht selten aus nervös belasteten

Familien stammen. Auch die Gelegenheitsursachen der einzelnen Anfälle sind nicht selten nervöser Art (siehe später). Die nähere Untersuchung ergibt zuweilen gewisse objektive Zeichen von Neurasthenie, wie gesteigerte Sehnenreflexe, nervöse Herzbeschwerden, Dermographie.

Die Diagnose des akuten asthmatischen Anfalls ist in den meisten Fällen leicht. Oft läßt schon die Anamnese, welche ähnliche Anfälle in gewissen Zwischenräumen aufweist, mit hoher Wahrscheinlichkeit die Natur des Leidens erkennen. Man beachte ferner die typischen Merkmale: den plötzlichen Beginn, das etwaige Vorhergehen eines Nasen- oder Halskatarrhs, den etwaigen Ausbruch nach Hustenstößen oder Niesen, die Neigung zu nächtlichem Auftreten; ferner den Zwerchfelltiefstand, die Rhonchi, das Sputum mit seinen charakteristischen Bestandteilen, die gesteigerte Pulsfrequenz, die Art der Atmung. Man erinnere sich aber auch, daß das Sputum im Anfang oft fehlt und daß es, falls vorhanden, nicht immer die oben beschriebenen Bestandteile enthält.

Verwechslungen sind möglich mit Heuasthma, cardialem, urämischem, hysterischem Asthma; mit Dyspnoe durch Kompression der Trachea (Mediastinaltumor, Aortenaneurysma, Trachealstenose).

Bezüglich des Heuasthmas können Schwierigkeiten nur entstehen, wenn der Anfall gerade zur Zeit der Gräserblüte (Mai, Juni) sich ereignet. Die Anamnese wird hier oft schon entscheidend sein. Beschränken sich die Attacken auf die genannte Jahreszeit, kehren sie zu dieser regelmäßig wieder, besteht gar eine familiäre Disposition, so darf man das Vorliegen des *Bostock*schen Katarrhs schon als erwiesen ansehen. Das Vorhandensein von Schnupfen und Conjunctivitis, die sofortige Wirkung einer Übersiedlung in eine von blühenden Gräsern freie Zone sind weitere für das Heuasthma charakteristische Momente. Immerhin fehlt es nicht an Fällen zweifelhaften Charakters; Schnupfen leitet auch manche Fälle von echtem Bronchialasthma ein; letzteres kann zufällig mit der Gräser- und Roggenblüte zusammenfallen, kann zufällig beim Ortswechsel verschwinden. Andrerseits gibt es Heuasthmafälle, welche dem genuinen Bronchialasthma klinisch ganz ähnlich sehen. Ja, es ist nicht unwahrscheinlich, daß das Heuasthma überhaupt ein Bronchialasthma ist, nur ausgezeichnet durch die Ätiologie des spezifischen Reizes. Praktisch ist die Unterscheidung aber dennoch von großer Wichtigkeit, da der an ersterem Leidende vor allen Dingen in eine pollenfreie Gegend geschickt werden muß und ihm nicht etwa irgend welche gegen das Asthma gerichtete Kuren, ohne dies Moment zu beachten, empfohlen werden dürfen. *Wolff-Eisner* hat durch Einträuflung von Pollengift in den Bindehautsack die Differentialdiagnose zu stellen vermocht; nach seiner Angabe entsteht bei zu Heuasthma disponierten Personen und nur bei diesen eine Conjunctivitis, unter Umständen auch Schnupfen und eine Asthmaattacke. Das Pollengift wurde durch Verreiben von Pollen in Kochsalzlösung hergestellt.

Beim kardialen Asthma fehlt es nicht an Symptomen von seiten des Herzens: Dilatation, Geräusche, Arhythmie usw. Meist sind auch anderweitige Zeichen von Stauung, wie Leberschwellung, Milzschwellung, Ödeme, Stauungsharn, vorhanden. Am schwierigsten ist die Unterscheidung von den kardialen Asthmaanfällen, wie sie bei arteriosklerotischen Herzmuskel-

störungen vorkommen; man beachte die Symptome der Arteriosklerose: die Beschaffenheit der Arterien, den klingenden zweiten Aortenton, ein oft sehr leises systolisches Geräusch auf dem oberen Teil des Sternums, etwaige Embryocardie des Herzrhythmus. Daß der Puls bei Asthma bronchiale meist frequent ist, wurde schon hervorgehoben; ist er kräftig, so spricht dies gegen Asthma cardiale. Es bedarf nur des kurzen Hinweises, daß auch für die Abgrenzung gegenüber dem kardialen Asthma die Anamnese von Wichtigkeit ist.

Bezüglich des Asthma uraemicum können wir uns kurz fassen: Man denke nur an diese Möglichkeit, untersuche den Urin und achte auf etwaige andere urämische und renale Symptome, auf erhöhten Blutdruck, auf Hypertrophie des linken Herzens.

Das rein nervöse (hysterische) Asthma hann eine gewisse äußere Ähnlichkeit mit dem bronchialen darbieten. Die nähere Beobachtung aber ergibt neben allgemeineren Symptomen der Hysterie das Fehlen der Rhonchi und der verlängerten und mühsamen Exspiration. Man sieht vielmehr nur vertiefte Inspirationen, welche von einem Stridor (durch Glottisverschluß) begleitet sein können und dementsprechend inspiratorische Einziehungen, welche übrigens aber auch bei echtem Asthma bronchiale wie auch bei der durch die sekundäre Bronchitis bedingten Atmungsstörung vorkommen können. Herzpalpitationen, Aufregungszustände, lebhafte Affektäußerungen begleiten oft das hysterische Asthma.

Auch von den bei tabischen Larynxkrisen, bei Posticuslähmung und infantilem Stimmritzenkrampf sowie bei Larynxstenose vorkommenden Atmungsstörungen gilt es, daß sie nur eine äußerliche Ähnlichkeit mit dem Bronchialasthma darbieten; die nähere Untersuchung wird hier stets bald das Richtige lehren. Es handelt sich bei diesen Affektionen um eine ausgeprägt inspiratorische Dyspnoe mit starkem Stridor, Einziehungen, eventuell Atmungspausen durch zeitweiligen Glottisverschluß. Das laryngoskopische Bild gibt unter Umständen den entscheidenden Aufschluß.

Über das Wesen der interessanten Krankheit sind, seitdem man sich überhaupt mit ihr zu beschäftigen angefangen hat *(Laënnec)*, bis in die Gegenwart zahlreiche Untersuchungen und Diskussionen geführt worden. Es sind zwei grundverschiedene Ansichten, welche sich lange Zeit hindurch gegenüberstanden: die eine, daß es sich um einen primären Katarrh der kleinsten Bronchien (Schleimhautschwellung, Absonderung eines zähen Sekretes), die andere, daß es sich um nervöse Vorgänge handle. Letztere Annahme bildet den gemeinsamen Gesichtspunkt dreier differenter Theorien, von denen die eine eine vasomotorische Neurose *(Weber-Störk)*, die andere einen Bronchialmuskelkrampf, die dritte einen Zwerchfellkrampf voraussetzt.

Die Katarrhtheorie ist mehr und mehr verlassen worden. Man überzeugte sich, daß das Nervensystem bei der Pathogenese des Bronchialasthmas eine wesentliche Rolle spielt: das plötzliche Einsetzen des Anfalles, die Abhängigkeit von Nervenreizen, die nervöse Veranlagung des Befallenen. Dazu kommt, daß ein eigentlicher Katarrh in der ersten Zeit fehlen kann; es ist aber sicherlich gezwungen anzunehmen, daß es sich in diesen Fällen um das erste Stadium des Katarrhs, die hyperämische Schwellung der Schleimhaut, handle. Es ist außer aller Erfahrung, daß dieses Stadium

sich über so lange Zeit hinziehen sollte, und dies nicht allein: man müßte sich vorstellen, daß der Katarrh in manchen Fällen sich auf dies erste Stadium beschränke.

Auch hat sich gezeigt, daß der Katarrh kein für das Asthma spezifischer ist. Weder die eosinophilen Zellen, noch die Krystalle, noch die Spiralen vermögen dem Katarrh ein spezifisches Gepräge zu geben. *B. Lewy* fand bei akuter Bronchitis ohne Atemnot (bei sich selbst) Krystalle und Spiralen.

Durch die Untersuchungen von *A. Schmidt* und *A. Fränkel* ist die in der neueren Zeit mehr und mehr hervorgetretene Anschauung zu einem gewissen und anscheinend definitiven Abschluß gekommen, daß „das Wesen des Asthmas überhaupt nicht auf einem bestimmten und allemal gleichen Verhalten der Bronchialschleimhaut beruht“ und daß dem Sputum keine entscheidende Bedeutung für die Diagnose des Asthmas beigelegt werden darf.

Die Zwerchfellkrampftheorie, welche von *Wintrich* vertreten wurde und sich auf den tiefen Zwerchfellstand stützte, vermag das klinische Bild des Asthmas nicht zu erklären und steht im Widerspruch mit den Erscheinungen desselben. Weder die vertieften Exspirationen, noch die Rhonchi, noch die Bronchialsekretion sind aus ihr abzuleiten. Der experimentell hervorgerufene tonische Zwerchfellkrampf ergibt nicht das Bild des bronchialen Asthmas und es ist auch nicht anzunehmen, daß ein solcher Zwerchfellkrampf so lange Zeit bestehen könne, wie die Anfälle von Bronchialasthma dauern.

Die Annahme einer akuten nervösen Vasodilatation *(Weber-Störk)* ist durch die experimentellen Stützen, welche die Bronchospasmustheorie erfahren hat, zurückgedrängt worden.

Die Theorie des Bronchialmuskelkrampfes als Grundlage des essentiellen Asthmas ist auf Grund der klinischen Erscheinungen gegenüber der Lehre *Laënnecs*, welcher vorwiegend den trockenen Katarrh und das Emphysem anschuldigte, schon in den dreißiger und vierziger Jahren des vorigen Jahrhunderts von namhaften Autoren (*Bergson* und anderen) vertreten worden. Daß dieselbe nicht zur allgemeinen Anerkennung gelangte, war in den widersprechenden Ergebnissen der physiologischen Untersuchungen begründet. Die Angabe von *Williams* und von *Longet*, daß durch elektrische Reizung der Lungen, beziehungsweise des Vagusstammes Kontraktionen der Bronchien hervorgerufen würden, fanden seitens *Wintrich* und anderer keine Bestätigung. Durch *P. Bert* (1870) jedoch und neuerdings durch die Untersuchungen von *Einthoven, Brodie* und *Dixon* haben jene Versuchsergebnisse eine beweiskräftige Unterstützung erfahren. Von klinischer Seite trat am erfolgreichsten *Biermer* für die Bronchospasmustheorie ein.

Der früher besonders von *Wintrich* und *Bamberger* erhobene Einwand, daß die Annahme eines Bronchospasmus mit dem Vorhandensein der Lungenblähung und des tiefen Zwerchfellstandes in Widerspruch stehe, kann nicht aufrecht erhalten werden. Freilich können wir der Beweisführung *Biermers*, durch welche dieser Kliniker den Einwand zu entkräften suchte, nicht voll zustimmen. *Biermer* meinte, daß bei der Exspiration die verengerten Bronchiolen komprimiert werden und daß auf diese Weise ein zu Lungenblähung führender ventilartiger Abschluß zustande komme.

Freilich wirkt, da der Exspirationsdruck von den kleinen Bronchiolen zu den größeren Bronchien hin ein Gefälle bildet, auf die kleinsten Bronchien ein größerer Druck als auf die größeren. Wenn dieselben völlig zusammengedrückt würden, so wäre eine weitere Ausatmung unmöglich; daher könnte es sich höchstens um eine Erschwerung der Ausatmung handeln. Wahrscheinlich wird durch dieses Moment die erschwerte und verlängerte Exspiration bei Asthma wesentlich mitbedingt. Allein es ist undenkbar, daß die teilweise oder selbst völlige Kompression der feinen Bronchien eine Lungenblähung hervorrufen sollte.

Die Lungenblähung infolge des Bronchospasmus erklärt sich vielmehr durch das Bedürfnis, das Lufthungergefühl zu befriedigen, welches zu tieferen Inspirationen treibt, denen gleich tiefe Exspirationen nicht folgen. Wie *Einthoven* zutreffend ausführt, ist diese Vertiefung der Inspiration ein zweckmäßiger Vorgang: die Differenz zwischen dem alveolären Druck und der äußeren Atmosphäre wird vergrößert, das Druckgefälle wird steiler und infolgedessen werden die durch den Bronchospasmus bedingten erhöhten Widerstände ausgeglichen beziehungsweise leichter überwunden. Die Vertiefung der Exspiration in gleichem Umfange wäre unzweckmäßig, denn sie würde die inspiratorische Arbeitsleistung unnötig vergrößern. Dazu kommt, daß eine kräftige kurze Exspiration die Bronchiolen komprimiert, während andrerseits eine weniger kräftige, aber um so länger dauernde Ausatmung gleichfalls sehr störend wirkt. Denn die Verlangsamung der Atmung würde zur Folge haben, daß das jedesmalige Atmungsluftvolum, um den Lufthunger zu stillen, vergrößert werden müßte; die inspiratorische Lungenblähung würde also gesteigert werden. Der Asthmatiker würde in eine schlechte Lage kommen, wenn er die durch die Verengerung der Bronchien bedingten Widerstände nicht durch vermehrte Aufwendung von Muskelkraft so ausgliche, daß die Dauer der Exspiration nicht übermäßig verlängert wird, da ja mit der Verlängerung der Exspiration das erforderliche Atmungsvolum so wächst, daß die zeitliche Verlängerung schließlich gar keine Vorteile bringt. Es ist somit eine verstärkte aktive Exspiration erforderlich, welche aber bezüglich ihrer Dauer und Intensität ein Optimum hat; bleibt sie unter diesem, so ist das Atmungsvolum zu gering, geht sie über dasselbe hinaus, so wird das Atmungsgeschäft unnötigerweise erschwert. Wenn der Asthmatiker sich auf den dem jeweiligen Grunde des Bronchospasmus entsprechenden In- und Exspirationstypus eingestellt hat, so hat er das Atmungshindernis korrigiert und es wäre alles in Ordnung, wenn er nicht gleichzeitig eine Empfindung des Lufthungers und der erschwerten Atmung hätte und außerdem sich ein Katarrh hinzugesellte.

Hiermit ist ausgedrückt, daß das Atmungshindernis durch eine zweckmäßige Regulierung der Atmung kompensiert werden kann. Aber diese Regulierung ist nicht sofor vorhanden, sie kann vielmehr erst durch eine Art von Atmungsübung erworben werden. Zunächst ist die Atmung des Asthmatikers eine ungeordnete, nur auf unmittelbare Befriedigung des Lufthungers gerichtete. So wird es verständlich, daß es zuvörderst zu tiefen und tiefsten Inspirationen kommt, durch welche die Lungenblähung herbeigeführt wird.

Viele Patienten geben auf Befragen an, daß hauptsächlich die Einatmung erschwert sei. Aber es wäre verkehrt, daraus zu schließen, daß

der Widerstand für die Einatmung an sich größer sei als für die Ausatmung; vielmehr hängt diese subjektive Erscheinung damit zusammen, daß im Zustande der Lungenblähung die Einatmung in der Tat schwierig und mit einem starken Spannungsgefühl verbunden ist und daß den Patienten von vornherein das Lufthungergefühl, das heißt das Bestreben, Luft einzuziehen, sich in der Empfindung mehr geltend macht als das mit wenig Empfindung verbundene Exspirium.

Man hat bei dem Bestreben, das klinische Bild des Bronchialasthmas physiologisch abzuleiten, zu sehr das subjektive Moment, das Krankheitsgefühl, vernachlässigt: der quälende Lufthunger ist es, welcher die Lungenblähung bewirkt. Unter der Einwirkung seiner Empfindungen führt der Kranke übermäßig heftige und unruhige In- und Exspirationen aus.

Die physiologischen Correlate der Gemeingefühle, welche man als Lufthunger und als Sättigung des Lufthungers bezeichnet, kennen wir nicht. Diese Empfindungen stehen jedenfalls nicht in einer regelmäßigen Beziehung zur Größe des Luftwechsels, sondern mehr zur Erschwerung der Atmung. Sie können außerdem durch andere Empfindungen, wie zum Beispiel Druckgefühl auf der Brust, beeinflußt und beeinträchtigt werden (zum Beispiel beim Gürtelgefühl der Tabiker). Wie alle Empfindungen hängen sie von der nervösen und psychischen Reizbarkeit ab und können sich daher bei gleichartigen objektiven Bedingungen in sehr verschiedenem Grade darbieten.

Das Lufthungergefühl ist wahrscheinlich nicht durch eine Kohlensäureüberladung des Blutes bedingt. Ebenso wenig hat das Gefühl, frische und gute Luft einzuatmen, mit dem Prozeß der Sauerstoffaufnahme in das Blut oder Kohlensäureabgabe oder der Tätigkeit des Atmungszentrums zu tun, sondern ist nur eine Begleiterscheinung. *Gad* äußert sich hierüber folgendermaßen*: „Durch Steigerung noch innerhalb physiologischer Grenzen kann der Lufthunger seine Annehmlichkeit verlieren und einem Krankheitsgefühl ähnlich werden, wie ich es physiologisch bei Überanstrengung und willkürlichem Anhalten der Atmung kenne. Es handelt sich dabei um ein Unlustgefühl, wie es bei jeder Nichtbefriedigung eines Bedürfnisses eintritt, wozu eine spannungsähnliche Empfindung in der Brustgegend und Benommenheit im Kopf bis zu Schwindel, auch wohl ein Angstgefühl in der Herzgegend kommt. Ein spezifisches Lufthungergefühl scheint es gar nicht zu geben, sondern ich nenne diesen besonderen Komplex von Unlustgefühlen Lufthunger, weil das an sich dunkle Bedürfnis nach Befreiung von dieser Unlust erfahrungsgemäß durch gesteigertes Luftholen befriedigt werden kann. Ich kenne von mir selbst auch einen pathologisch veranlaßten Lufthunger, freilich nur im Schlaf. Bei Schleimhautschwellung in Nase oder Rachen habe ich ängstliche Träume, in denen die Erstickung eine Rolle spielt. Wenn ich dann erwache, so kann ich das Atembedürfnis leicht befriedigen; immerhin mag dies im Schlafe nicht geschehen sein. Solche Träume habe ich aber auch gelegentlich gehabt, ohne daß ich beim Erwachen ein mechanisches Atmungshindernis bemerken konnte. Es ist also nicht wahrscheinlich, daß Kohlensäureanhäufung im Blute die Veranlassung gewesen ist. Beim Asthma werden wohl abnorme Sensationen,

* Briefliche Mitteilung.

wie sie durch Reizung von Nerven der Atemwege oder der Pleura(?) oder der Atemmuskeln oder der Rippengelenke zustande kommen können, eine Rolle spielen, und diese können mit den Angstvorstellungen der Atemnot so assoziiert sein, daß letztere im Schlafe oder bei krankhafter Nervendisposition auch ohne Cyanose eintreten." Diese Darstellung trifft meiner Ansicht das Richtige. Beim Bronchialasthma fehlt Cyanose sehr häufig. Obwohl bei mittlerer Atmung unter normalen Verhältnissen kein Lufthunger besteht, tritt das Gefühl vollkommener Sättigung erst bei tiefster Inspiration ein, infolge bestimmter Empfindungen von Dehnung und Spannung.

Beim Bronchialasthma ist das Lufthungergefühl bedeutend verstärkt, die Sättigung fehlt oft selbst bei tiefen Atemzügen, die Erregung und Erstickungsangst steigert die Reizbarkeit und vermehrt so die subjektiven Beschwerden. Vielleicht sind es nur die mit dem Bronchospasmus einhergehenden Spannungsgefühle in der Brust, welche das Ausbleiben der Luftsättigungsempfindung bedingen. Vielleicht hängt die letztere mit der Dehnung der Bronchien zusammen, so daß sie trotz hinreichenden Gaswechsels ausbleibt, weil die Bronchien nicht genügend erweitert werden.

Jedenfalls darf dieses subjektive Moment nicht vernachlässigt werden. Denn eben die Atemnot und Erstickungsangst ist es, welche die stürmischen und ungeregelten Atmungsbewegungen erzeugt. Die subjektiven Empfindungen sind aber individuell von sehr verschiedener Stärke und können sogar ganz zurücktreten, während die dyspnoische Atmung noch besteht, ein Beweis, daß nicht etwa das sensible Moment den primären Vorgang darstellt, sondern daß wirklich ein objektives Atmungshindernis besteht.

*Beer** leitet die Lungenblähung unmittelbar von der Kontraktion der Bronchialmuskulatur ab; er sah bei seinen Versuchstieren bei Vagusreizung neben der Druckzunahme in der Trachea — aus welcher eben auf Kontraktion der Bronchialmuskeln geschlossen wird — ein Tiefergehen des Zwerchfells, dessen Bewegung er mittels einer zwischen Leber und Zwerchfell eingeführten Drahtschlinge aufzeichnete. Er meint, daß die Zusammenziehung der Bronchialmuskeln druckerhöhend auf die inneren Flächen der Lungenbläschen wirke und letztere ausdehne. Das klingt nun an sich sehr einleuchtend und mag in geringem Umfange statthaben, aber es ist ganz ausgeschlossen, daß ein nennenswerter Zwerchfelltiefstand, geschweige denn die gewaltige Lungenblähung des Asthmaanfalles hierdurch bewirkt werden kann. Übrigens ist zu beachten, daß *Beer* seine Versuche am kurarisierten Tier machte, bei dem also infolge Lähmung der quergestreiften Muskulatur der Widerstand der Bauchmuskeln und des Zwerchfells ein abnorm geringer war.

Der Bronchospasmus ist das Resultat einer Vagusreizung, wie *Einthoven*** und später *Brodie* und *Dixon**** experimentell nachwiesen. Elektrische Reizung des Vagus führt zu einer Kontraktion der Bron-

* Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abt., 1891.
** *Pflügers* Archiv, 1892, Bd. 51.
*** Journal of Physiol., Vol. 29, 1903.

chialmuskulatur. Da nun, wie wir gesehen haben, die Annahme eines Bronchospasmus das klinische Bild des bronchialen Asthmas vollkommen erklärt und alles dafür spricht, daß bei dieser Erkrankung ein nervöser Reizvorgang zugrunde liegt, so erscheint die Bronchospasmustheorie experimentell wie klinisch einwandfrei begründet. Das Asthma ist als Vagusneurose aufzufassen. Die Vagusreizung kann von verschiedenen Punkten aus erfolgen.

Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin reizen die Vagusenden und führen typische Bronchialkontraktion herbei, ein Effekt, welcher durch Atropin aufgehoben wird. Außer Atropin wandeln auch Chloroform, Äther, Urethan, Lobelin die Bronchialkontraktion in Erweiterung um. Die Erweiterung durch Lobelin ist ziemlich schnell vorübergehend, die durch Atropin von größerer Dauer. Daß Atropin den Einfluß der Vagusreizung auf den Bronchialkrampf aufhebt, hatte schon *Einthoven* nachgewiesen.

Der Umstand, daß diese Mittel auch gegen das Bronchialasthma sich nützlich erweisen, ist gleichfalls eine Stütze für die Bronchospasmustheorie.

Die Bronchospasmustheorie erklärt auch den reflektorischen Charakter mancher Asthmafälle, wie er am deutlichsten bei der nasalen Form hervortritt. Es muß daran festgehalten werden — trotz aller vorgekommenen Übertreibungen —, daß das Bronchialasthma als nasale Reflexneurose auftritt. *Voltolini* hat 1872 zuerst gezeigt, daß Schleimhautpolypen der Nase asthmatische Anfälle zur Folge haben können. Die Popularisierung der Idee des nasalen Asthmas ist besonders auf *Hack* zurückzuführen, welcher die Bedeutung der Schwellkörper der unteren Muschel betonte. Eine physiologische Begründung dieses Zusammenhanges kann in der von *Sandmann, J. Lazarus, François Frank, Dixon* und *Brodie* gemachten experimentellen Beobachtung gefunden werden, daß Reizung der Nasenschleimhaut beim Tier eine reflektorische Verengerung der Bronchien durch Kontraktion der Bronchialmuskeln hervorruft (s. oben). *Sandmann* war geneigt, dies für einen zweckmäßigen Vorgang zu halten, welcher den Erfolg habe, Schleim zu lockern und aus den Infundibula der Bronchiolen zu entfernen. *Dixon* und *Brodie* erblicken gleichfalls in der reflektorischen Bronchialmuskelkontraktion einen teleologischen Vorgang, dahin gehend, daß irritierende Substanzen vom Tractus respiratorius ferngehalten werden sollen. Die Bronchialmuskelkontraktion ordne sich in die Reihe der nützlichen Nasenreflexe, wie: Stillstand der Respiration im Exspirationszustande, krampfhafter Glottisverschluß, Husten, Niesen, ein.

Auch von anderen Organen aus kann reflektorisch Asthma entstehen, so namentlich vom Magen aus. So wird von einem Asthma uterinum gesprochen.

Die vorgetragene Ansicht, daß Lungenblähung sich unter dem Einfluß des Lufthungergefühls beziehungsweise des gesteigerten Atmungstriebes entwickeln könne, findet eine Stütze in den Untersuchungen von *Chr. Bohr* *, welcher fand, daß Muskelarbeit, Zusatz von Kohlensäure zur Atmungsluft wie überhaupt jeder Faktor, welcher die an die respiratorischen Funktionen der Lunge gestellten Forderungen in hinlänglichem Maße vergrößert, die „Mittelkapazität" der Lungen, das heißt das Volum derselben in Mittel-

---

* Deutsches Archiv f. kl. Med., Bd. 88.

lage (Reserveluft mit Residualluft) vermehrt. *Bohr* hält dies für einen zweckmäßigen Akt, weil die respiratorische Oberfläche vergrößert und durch Erweiterung der Kapillaren die Blutzirkulation durch die Lungen erleichtert werde. Das gleiche hat *Durig* bei einer Bergbesteigung nachgewiesen. In demselben Sinne sprechen die Befunde von *Hofbauer*, welcher zeigte, daß bei jeder Atmungsvertiefung die knöchernen Thoraxwände und das Zwerchfall nicht bloß bei der Inspiration, sondern auch bei der Exspiration vom Thoraxzentrum weiter abrücken, so daß die Lungen am Ende der Exspiration weiter sind als in der Norm. Es kommt also bei allen Bedingungen, die zu einer Vertiefung der Atmung führen, zu einer Lungenblähung.

Immerhin wäre es verfehlt, den Schluß ziehen zu wollen, daß die Annahme eines exspiratorischen Atmungshindernisses beim Bronchialasthma nun nicht mehr erforderlich sei. Die klinischen Erscheinungen sprechen entschieden für das Bestehen eines solchen bei dieser Erkrankung.

Wenn auch durch die vorstehenden Ausführungen die Bronchialkrampftheorie des Asthmas sehr wahrscheinlich gemacht ist, so ist immerhin ein absoluter Beweis nicht gegeben. Noch niemand hat den Krampf der Bronchialmuskeln beim menschlichen Asthma bronchiale gesehen. Sicherlich aber muß ein Atmungshindernis irgendwelcher Art angenommen werden. Wenn ich oben sagte, daß das subjektive Moment des Lufthungergefühles bisher zu sehr vernachlässigt worden sei, so darf man andrerseits nicht über das Ziel hinausschießen, indem man das Asthma lediglich als ein nervös gesteigertes Lufthungerbedürfnis ansieht, wie es *Avellis* tut. Wie bereits erwähnt, kann dyspnoische Atmung ohne das Gefühl der Atemnot und Erstickungsangst bestehen; ferner wäre die erschwerte Exspiration nicht zu verstehen, wenn es sich lediglich um ein abnorm verstärktes Lufthungergefühl handelte.

Es ist aber sehr wahrscheinlich, daß neben dem Bronchospasmus gleichzeitig auch eine Steigerung des Lufthungergefühls vorhanden ist, so daß der Patient trotz hinreichender O-Aufnahme doch die Empfindung ungenügender Sättigung hat.

Dies ist auch leicht zu verstehen, da, wie wir gesehen haben, eine Proportionalität zwischen O-Aufnahme und Lufthungersättigung nicht besteht. Wahrscheinlich beeinträchtigt der Bronchospasmus das Zustandekommen der Sensationen, welche das Substrat der Lufthungerbefriedigung bilden (siehe oben). Es wäre aber auch denkbar, daß derselbe krankhafte Reiz, welcher zum Bronchospasmus führt, gleichzeitig eine Hyperästhesie der Empfindungsnerven bedingt, welche das Lufthungergefühl leiten.

Endlich ist die Beteiligung vasomotorischer Vorgänge, einer akuten hyperämischen Schwellung der Bronchialschleimhäute nicht ohne weiteres abzuweisen, sondern als möglich anzuerkennen. Es ist denkbar, daß der eigentümliche Reizzustand, welcher als das Wesen des Asthma bronchiale anzusehen ist, in einem Komplex verschiedenartiger Veränderungen sich entladet: in Bronchospasmus, Gefäßerweiterung, Hyperästhesie des Lufthungergefühls und eventuell auch einer Sekretion der Bronchialschleimhaut.

Auch *Biermer* erkannte neben dem Bronchospasmus die Bedeutung der Bronchialhyperämie an, ohne über die Beziehungen dieser beiden zueinander ein definitives Urteil abzugeben.

Man hat versucht, den Katarrh von der Störung der Atmung abzuleiten. Versuche, welche von *Talma* und von *Strübing* unabhängig voneinander vorgenommen worden sind, haben ergeben, daß Gesunde („mit empfindlichen Luftwegen", *Talma*), welche die asthmatischen Atmungsbewegungen nachahmten, unter Umständen Hustenreiz und Katarrh bekamen. Diese Erklärung ist aber nicht sehr befriedigend. — Man könnte auch daran denken, daß durch die gesteigerten Inspirationen eine Aspirationshyperämie in Betracht komme. Am meisten Wahrscheinlichkeit hat es jedoch, daß die Vagusreizung unmittelbar auf den Blutgehalt und die Sekretion der Bronchialschleimhäute einwirkt. Wir wissen, daß Nervenreize nicht ohne Einfluß auf die Vasomotion und Sekretion sind. Experimentell ist festgestellt, daß die Vagusreizung zunächst Anämie der Bronchialschleimhaut erzeugt, und es liegt nahe, daran zu denken, daß dieselbe von einer reaktiven Hyperämie gefolgt wird. *Strümpell* hebt die Ähnlichkeit der fluxionären und exsudativen Vorgänge des Asthma bronchiale infolge von Nervenreizung mit der Urticaria, dem nervösen Schnupfen und der Colica mucosa hervor; die Ausscheidung bei der letzteren hat mit dem katarrhalischen Produkt des Asthma Ähnlichkeit (*A. Schmidt*). Der Katarrh kompliziert und verschärft das Bild des Bronchialasthmas, indem es die Atmung erschwert, die nervöse Reizbarkeit der Schleimhäute steigert, zu Hustenstößen Veranlassung gibt, welche ihrerseits Asthmaanfälle auslösen können.

Daß das Nervensystem bei den Anfällen von Bronchialasthma eine ganz wesentliche Rolle spielt, ist außer allem Zweifel. Die Plötzlichkeit und Launenhaftigkeit der Attacken, die oft offenbare Abhängigkeit von psychischen Einwirkungen und nervösen Reizen ist Beweis genug. Manche dieser Patienten kann man geradezu als „Atmungsneurastheniker" bezeichnen, viele sind neuropathisch belastet. Die Vorstellung, einen Asthmaanfall zu bekommen, vermag bei solchen Personen einen Anfall wirklich auszulösen. Man muß eine gesteigerte Reizbarkeit gewisser Anteile des Nervensystems, eine asthmogene Veränderung annehmen. Diese Auffassung finden wir fast durchwegs bei den modernen Autoren ausgesprochen.

Die Auslösung des Asthmaanfalles durch psychische Bewegungen ist analog den Ausdrucksbewegungen der Affekte und beruht auf der Assoziation verwandter Gefühle und Stimmungen. Mit dem Asthmaanfall ist das Gefühl von Angst und Erstickungsnot verbunden. Psychische Erregungen nun von dem Charakter des Schrecks, der Angst usw. können infolge der Verwandtschaft der Gefühle die begleitende Affektbewegung des Asthmas hervorrufen. Auch die Vorstellung, daß Bedingungen vorhanden seien, welche einen Anfall hervorrufen können (zum Beispiel das Verweilen an einem Orte, wo früher ein Anfall sich ereignete), vermag einen solchen, auf dem Wege der Affekterzeugung auszulösen, besonders bei jenen Asthmatikern, welche ausgesprochene Neurastheniker sind. Es kann bei derartigen Fällen schwierig werden, die Grenze gegen hysterische Asthmaformen zu ziehen.

Inwieweit dyskrasische Momente für die asthmatische Disposition in Betracht kommen, ist noch eine offene Frage. Man hat dieselbe mit harnsaurer Diathese und Gicht, ferner mit der jetzt sogenannten exsudativen Diathese (Skrofulose) wegen der eigentümlichen Beziehungen zum Ekzem in Verbindung gebracht.

Prognose. Es ist sehr schwierig, im Einzelfalle die Prognose zu stellen, denn selbst nach langer anfallsfreier Zeit können Rückfälle eintreten. Die Resistenz des vorliegenden Falles kann nur aus längerer Beobachtung beurteilt werden. Vollständige Heilungen kommen vor; aber oft ist die Heilung nur eine scheinbare, indem nach Jahren doch wieder neue Anfälle auftreten. Die Prognose für die Heilung ist um so ungünstiger, je mehr sich die Attacken in die Länge ziehen und in je kürzeren Zwischenräumen sie sich wiederholen; um so ungünstiger ferner, je weniger die Anfälle auf die angewandten Mittel reagieren. Aber auch bei leichten Anfällen ist die Prognose mit Vorsicht zu stellen, da sie nicht selten allmählich eine hartnäckigere Form annehmen. Der allgemein neurasthenische Zustand und die nervöse Belastung sind bei der Prognose gebührend zu berücksichtigen; nicht minder die Lebensbedingungen, insofern sie zu Gelegenheitsursachen Veranlassung darbieten. Bei den nasalen Fällen werden zuweilen Dauerheilungen erreicht, noch häufiger aber erweist sich die scheinbar glänzende Heilung auch hier nur als eine vorübergehende. Die Prognose wird auch durch das mehr oder weniger zweckmäßige Verhalten des Patienten innerhalb und außerhalb der Anfälle bestimmt. Alles in allem ist sie somit gerade beim Asthma bronchiale in besonders hohem Grade von der Individualität des Krankheitsfalles wie des Kranken abhängig.

Eine Lebensgefahr entsteht durch den Anfall, wenn nicht bereits Emphysem und Herzerweiterung beziehungsweise Herzmuskeldegeneration vorliegen, höchst selten. Jedoch können langdauernde Attacken die Gefahr des Herzkollapses mit sich führen.

Ist es zu chronischer Bronchitis und Emphysem gekommen, so trübt sich die Prognose sowohl für die Heilung der Anfälle wie für die Lebensdauer, welche durch Stauungen und die nicht ausbleibenden bekannten sekundären Herzveränderungen verkürzt wird. Bei diesen Zuständen kann auch im Anfall der tödliche Ausgang eintreten.

Therapie. Für die Behandlung des acuten asthmatischen Anfalls steht eine Reihe von wirkungsvollen Mitteln zur Verfügung. Bei geringen und mäßigen Anfällen wird man mit den bekannten Asthma-Räucherpulvern gute Erfolge haben. Dieselben enthalten in verschiedener Komposition: Folia Stramonii, Belladonnae, Herba Lobeliae, Natrium nitrosum, Kalium nitricum und wirken teils narkotisch krampfmildernd (vergleiche die obigen Bemerkungen über den Einfluß derselben auf den experimentellen Bronchospasmus), teils durch Reizung abschwächend auf den Reizzustand (kontrastimulierend). Die Apotheken halten mannigfache solcher Mischungen vorrätig, von denen die bekanntesten bei uns das *Schiffmann*sche und das Zematone-Asthmapulver sind. Zahlreiche Räucherpulver sind in allen Ländern als Geheimmittel im Gebrauch, welche durchwegs einzelne der obigen Mittel enthalten.

Auch in Form von Zigaretten (Stramoniumzigaretten, *Espic*sche Zigaretten, bestehend aus Folia Belladonnae, Hyoscyami, Stramonii, Phellandrii aquat., Extr. Opii, Aqu. laurocerasi) und Räucherkerzen, werden diese Droguen verwendet. Die Wirkung dieser Mittel ist individuell sehr verschieden; manche Patienten rühmen die Räuchermittel, bei anderen versagen sie; häufig helfen sie einigemale, um sich dann in ihrer Wirkung abzuschwächen. Einzelne Kranke probieren die verschiedensten derartigen Mittel ohne

Erfolg durch, um schließlich ein scheinbar den schon gebrauchten ganz ähnliches zu finden, welches ihnen Nutzen bringt. Eine Coupierung des Anfalles ist selten, meist handelt es sich, wenn überhaupt eine Wirkung eintritt, nur um Erleichterungen der Atemnot. Bezeichnend ist, daß Asthmatiker, welche häufig von Anfällen heimgesucht werden, meistens von den Räuchermitteln nicht mehr viel wissen wollen.

Noch milder und unbeständiger in der Wirkung ist die Charta nitrata, das Salpeterpapier.

Die Arsenikräucherungen, Ammoniakeinatmungen, Brechmittel sind nicht zu empfehlen.

Eine Erleichterung gewähren die Inhalationen von Menthol sowie von Sauerstoff. Letztere sind ganz besonders bei den Fällen von chronischem Asthma mit häufigen Verschlimmerungen von unzweifelhaft günstiger subjektiver Einwirkung.

Bei stärkeren Attacken wird man meist zu wirkungsvolleren narkotischen Mitteln greifen müssen, als welche sich empfehlen: Morphium, Chloral (beziehungsweise diese beiden in Verbindung miteinander), Atropin, Scopolaminum hydrobromicum. Das Atropin, schon von *Trousseau* für das chronische Asthma verwendet, neuerdings wieder mehr in Aufnahme gekommen und von *Riegel* auch für den akuten Anfall gelobt, ist in seiner Wirkung physiologisch wohl begründet (vergl. oben). Offenbar handelt es sich um eine Lähmung der Nervenendigungen des Vagus in der Bronchialmuskulatur. Atropin ist auch der wesentliche Bestandteil des bekannten *Tucker*schen Geheimmittels (Atropin. sulfur. 1·0, Natr. nitros. 4·0, Pflanzenextrakt 0·5 auf 100 Wasser), welches mittels eines Sprayapparates in feinem Nebel in die Nase getrieben wird. Ich habe mehrfach Gelegenheit gehabt, mich von der günstigen Wirkung dieses Mittels zu überzeugen, habe aber auch Nachlassen desselben und völliges Versagen beobachtet. Schädliche Wirkungen sind bei vorsichtigem Gebrauch nicht zu befürchten.

Auch *Brügelmann* empfiehlt eine atropin(und cocain)haltige Flüssigkeit zum Inhalieren.

Prof. *A. Einhorn* hat eine Nachahmung des *Tucker*schen Mittels hergestellt, welche den Vorzug der erheblich größeren Billigkeit besitzt und aus Cocainnitrit, Atropinnitrit, Glyzerin und Wasser besteht. Nach *F. Schäfer* wirkt diese Lösung ebenso gut wie das *Tucker*sche Mittel.

Ob die inhalatorische Zuführung dieser narkotischen Stoffe besondere Vorzüge vor derjenigen per os oder auf subcutanem Wege hat, steht noch dahin. Die Räuchermittel kann man natürlich nur als Räucherungen verwenden, aber speziell das Atropin wird sicherer dosiert und appliziert, wenn man es schlucken läßt oder unter die Haut spritzt. Die subcutane Dosis beim Anfall beträgt $^1/_4$ bis $^1/_2$ bis 1 *mg* Atrop. sulfur. Bei der länger fortgesetzten Atropinbehandlung des chronischen Asthmas, beziehungsweise um neuen Anfällen vorzubeugen *(v. Noorden, A. Fränkel* nach *Trousseau)* wird mit 0·0005 pro die (in Pillen) begonnen, jeden zweiten bis dritten Tag die Dosis um denselben Betrag (0·0005) erhöht, bis 3 oder selbst 4 *mg* erreicht sind. *Fränkel* rät, die Behandlung nicht länger als auf drei bis vier Wochen auszudehnen. Ich selbst habe mich zu derartig starken Atropinkuren nie entschließen können, kann aber im übrigen das Atropin

als bestes Asthmamittel rühmen; ich verordne es sowohl beim akuten Anfall wie beim chronischen Asthma über längere Zeiträume und gehe nicht gern über 2 *mg* pro die. Als Ersatz bewährt sich nach *G. Zülzer* das *Merck*sche Methylatropinum bromatum, welches den Vorzug geringerer Giftigkeit hat und daher in der doppelten Dosis verordnet werden kann.

Wie bereits erwähnt, hat die Lobelia nach *Brodie* und *Dixon* gleichfalls eine spezifische Wirkung, indem sie ähnlich wie Atropin eine Erweiterung der kontrahierten Bronchialmuskeln setzt, jedoch von geringerer Dauer als Atropin. Auch Chloroform, Äther, Urethan erweitern nach den Untersuchungen der genannten Autoren die kontrahierten Bronchien. Die Tinct. Lobeliae bildet einen Bestandteil verschiedener innerlich zu gebrauchender Geheimmittel gegen Asthma.

Das schon oben erwähnte Chloralhydrat wurde besonders von *Biermer* empfohlen. Man tut gut, im Anfall dieses oder die spezifischen Mittel (Atropin etc.) mit kleinen Morphiumdosen zu kombinieren.

Vom Amylnitrit (einige Tropfen zur Inhalation) habe ich nichts sicheres und eklatantes gesehen.

Die von *M. Michaelis* empfohlenen Sauerstoffinhalationen wirken in den meisten Fällen von Asthma bronchiale während des Anfalles wohltätig ein. Die Patienten fühlen sich erleichtert und verlangen immer wieder nach der Einatmung des Sauerstoffs. Inwieweit der Sauerstoff als solcher, inwieweit die Prozedur als Atmungsgymnastik wirkt, will ich dahingestellt sein lassen.

Einen gewissen, selten eklatanten Einfluß sieht man zuweilen von wiederholten lokalen Pinselungen der Nasenschleimhaut mit Cocain oder besser Eucain oder Novocain in Verbindung mit Adrenalin, mehr bei leichten Anfällen, bei chronischem Asthma und dessen vorübergehenden Steigerungen als bei heftigen Attacken. Man wird diese Mittel freilich nur dann anwenden, wenn man auf Grund der Nasenuntersuchung Anlaß hat, einen Zusammenhang des Asthmas mit der Nase im vorliegenden Falle anzunehmen (siehe oben). Jedoch gehe man in dem Aufsuchen der Beziehungen zwischen Nasenschleimhaut und Asthma nicht zu weit, um nicht auf Irrwege geführt zu werden. Die Sondenuntersuchung der Nase, bei welcher besonders empfindliche, Niesen-, Husten- und Asthmaanfälle auslösende Punkte der Schleimhaut festgestellt werden sollen, halte ich für eine sehr trügerische Methode. Sie ist um so überflüssiger, als wir bezüglich der lokalen Nasenbehandlung zum Zwecke der Asthmabekämpfung doch immer auf den Versuch angewiesen sind. Man frage die Patienten, ob sie vor dem Anfall oder beim Beginn desselben ein Gefühl von Schwellung und Verengerung in der Nase haben, und untersuche auch auf Schwellung besonders der unteren Muschel. Ein Versuch mit einem in Novocain getauchten Wattepfropf ist immer gerechtfertigt (10—20%). Die Prozedur kann mehrfach täglich wiederholt werden. Auf die operative nasale Therapie komme ich beim chronischen Asthma zurück.

Nowotny in Krakau empfiehlt die Bronchoskopie mit Cocain-Adrenalin-Anästhesie, von der er in mehreren Fällen massenhafte Expektoration und Heilung des Asthmas sah.

Nach *F. Kraus* soll Coffein. natr. salicyl. 0·2 mit Antipyrin 0·8, rechtzeitig gegeben, Attacken coupieren können.

Goldschmidt (Reichenhall) hat schon früher im Anfall ein Heißluft- oder Dampfbad empfohlen. In einer Arbeit über Asthma bronchiale in der „Ztschr. f. ärztl. Fortbild.“, 1907, hatte ich berichtet, daß ich in einem Falle einen günstigen Erfolg von der Anwendung des Bettschwitzapparates sah und im Begriff sei, das Verfahren weiter zu verwenden, was auch geschehen ist. Zu gleicher Zeit erschien eine Mitteilung von *v. Strümpell*, in welcher das elektrische Lichtbad für den Anfall empfohlen wurde. Weiterhin dehnte *v. Strümpell* diese Behandlung auch auf die chronische Bronchitis aus. Ich habe inzwischen eine große Reihe von Fällen in dieser Weise behandelt und in der Mehrzahl gute Erfolge sowohl für den Anfall wie für die Bronchitis gesehen. Zuweilen ist die Wirkung im Anfall eine überraschend günstige, so daß man von einer coupierenden Wirkung sprechen kann; in anderen Fällen bleibt aber der Erfolg auch gelegentlich ganz aus. Meistens tritt eine Erleichterung der Anfälle auf, welche aber eine nebenher gehende anderweitige Behandlung nicht überflüssig macht. In noch höherem Maße gilt dies für das chronische Asthma und die mit ihm verbundene chronische Bronchitis, wo Atmungsübungen, eventuell Atmungsstuhl, Jod usw. sich neben dem Gebrauche der Schwitzprozeduren — welche eine wesentliche Unterstützung der Kur bilden — empfehlen. Bei geschwächten Personen und Arteriosklerotikern ist Vorsicht vonnöten; muskuläre Herzschwäche und Verdacht auf Aortenaneurysma bilden eine streng zu beachtende Kontraindikation. Einzelne Asthmatiker lehnen die in Rede stehende Maßnahme ab, weil diesselbe sie erregt und peinliche Palpitationen erzeugt. *v. Strümpell* empfiehlt, in gewissen Fällen nur allmählich vorzugehen, zunächst nur Bestrahlungen zu verordnen usw.

Die Wirkung dürfte zum Teil auf dem Wärmereiz der Nerven, zum Teil auf der erzeugten Hyperämie und Diaphorese beruhen und sich gleichzeitig auf die Lösung des Bronchospasmus wie auf die Ableitung der Hyperämie und des Katarrhs der Bronchialschleimhaut beziehen.

Zu wenig beachtet ist die Mitteilung von *Cohn-Kindburg*, welcher schon 1906 nach Beobachtungen in der Bonner Universitätspoliklinik die Heißluftbehandlung des Asthmas, der chronischen Bronchitis und des Emphysems empfahl. Er benutzt einen den ganzen Thorax umfassenden Heißluftkasten, der dem Kranken im Sitzen angelegt wird. Bei Tierexperimenten zeigte sich, daß die Thoraxwand in ihrer ganzen Dicke bis zur Pleura costalis hyperämisiert wurde, nicht aber die Längen. Es handelt sich also wahrscheinlich um eine ableitende Wirkung auf die letzteren.

Immelmann hat nach dem Vorgange von *Schilling* Röntgenbestrahlung angewendet und berichtet über gute Erfolge.

In der von *Brieger* geleiteten hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin wurden mit besonderem Erfolge im Anfalle heiße Vollbäder (bis 32° R) von 10—15 Minuten langer Dauer mit nachfolgendem ein- oder mehrmaligem kalten Bauch- oder Nackenguß angewendet. Ferner empfehlen sich im Anfall heiße oder wechselwarme Hand- und Fußbäder und heiße Brustkompressen. Die Stärke und Dauer der Applikationen ist je nach der Reizbarkeit des Patienten verschieden zu bemessen. Der Asthmatiker ist besonders individuell zu behandeln; Prozeduren, welche bei dem einen den Anfall mildern, können bei einem anderen einen solchen hervorrufen.

Die Jodbehandlung, besonders von *Trousseau* inauguriert, später von *Leyden* aufgenommen, ist sowohl für den akuten Anfall wie für das chronische Asthma zu empfehlen und in jedem Falle zu versuchen. Das Jod wirkt wahrscheinlich teils dadurch, daß es die Schleimhäute reizt und die Bronchialsekretion steigert, teils dadurch, daß es das Sekret verflüssigt. Die Reizung hat wahrscheinlich hemmende Wirkungen auf den bestehenden und im Bronchialkrampf sich äußernden Reizzustand zur Folge. Der größte Teil der Asthmatiker lobt das Jod. Welche Form der Anwendung man wählt, scheint gleichgültig zu sein. Ich habe bei einem schweren, lang hingezogenen Asthmaanfall, bei welchem alles versagte, von Jodipininjektionen einen deutlichen Erfolg gesehen.

Von großer und in neuerer Zeit immer mehr gewürdigter Bedeutung ist die psychische Behandlung des Patienten während des Anfalles. Es handelt sich um die Beeinflussung der Erstickungsangst und des mit ihr verbundenen Affektzustandes und gleichzeitig um die Regulierung der Atmungstätigkeit. Man suche den aufgeregten, ängstlich nach Luft ringenden Kranken zu beruhigen, indem man ihm auseinandersetzt, daß trotz seiner quälenden Mißgefühle keine Erstickungsgefahr bestehe und daß er sich bei ruhiger Atmung am besten befinde, während jede erregte stürmische Atmung die Beschwerden nur steigere. Der Kranke muß lernen, sich mit seinem Lufthungergefühl abzufinden; man suche ihn zu überzeugen, daß er tatsächlich hinreichend atme und Luft einziehe, auch wenn er das Gefühl habe, als ob er nicht genug Luft bekomme, und vertröste ihn damit, daß das Sättigungsgefühl sich mit der Zeit finden werde, wenn die Atmungsnerven sich beruhigen. Man sieht dann nicht selten, daß die Patienten ihre Lufthungerbefriedigung gleichsam auf einen niedrigeren Wert einstellen und sich so an den veränderten Zustand gewöhnen, daß sie schließlich den Lufthunger nicht mehr oder wenigstens in sehr gemilderter Weise empfinden.

Die Regulierung der Atmung, wie sie *Einthoven* als Ausgleich des Atmungshindernisses schildert (siehe oben), wird von verschiedenen Autoren als Mittel, den Asthmaanfall zu mildern, empfohlen. So zum Beispiel von *Talma**, welcher als gute Übung vorschreibt, den Asthmatiker langsam sprechen zu lassen, damit er langsame und vollkommene Ausatmung erlerne. *Sänger*** läßt mit mäßig lauter Stimme und unter besonderer Dehnung der Vokale zählen und dazwischen in taktmäßig wiederkehrenden, gleich langen Pausen einatmen, in der Weise, daß, nachdem einige Zahlen genannt sind, eine einzige weggelassen und dafür inspiriert wird.

*Strübing**** spricht sich gleichfalls dafür aus, daß der Kranke zunächst lernen müsse, während des Anfalles die Atmungsbewegungen zu regulieren, das heißt die forcierten Exspirationsbewegungen zu unterdrücken, jede unnötige Muskeltätigkeit bei der Exspiration zu meiden usw.

Von besonderer Wichtigkeit ist es, daß der Patient den Hustenreiz nach Möglichkeit zu unterdrücken lerne. Der Husten bringt die Atmung stets wieder in Unruhe und Unordnung, indem stürmische In- und

* Berliner klin. Wochenschrift, 1898.
** Über Asthmabehandlung, 1907.
*** Deutsche med. Wochenschrift, 1906.

Exspirationen folgen, welche wieder von neuem Hustenreiz erzeugen. *S. Goldschmidt* hebt hervor, daß der Asthmaanfall meist von einem Husten- oder Niesakt oder beiden eröffnet werde; jedoch dürfte es zu weit gegangen sein, diesen Vorgängen im Sinne des Autors eine ätiologische Bedeutung beizumessen, derart, daß eine Ermüdung der Exspirationsmuskeln eintrete und nun die Inspiratoren das Übergewicht bekommen. Wahrscheinlich ist der Husten ein Symptom des schon in der Entwicklung begriffenen Asthmaanfalles, welcher nun dadurch eine schubweise Verschlimmerung erleidet, daß infolge des Hustens der Patient atemlos und die Atmungstätigkeit sodann eine heftige und ungeordnete wird.

*Brügelmann** beschreibt sehr anschaulich, wie manche Asthmatiker sich durch unaufhörliches Husten in die größte Unruhe und Aufregung versetzen und erst unter dem Einfluß einer besseren „Hustendisziplin" eine Abschwächung des asthmatischen Anfalls erfahren. Man kann, wie ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, tatsächlich den Asthmatikern sehr viel nützen, indem man sie lehrt, den Hustenreiz nach Möglichkeit zu hemmen, nicht jedem Hustenkitzel nachzugeben, sondern die Atmung ruhig fortzusetzen. Ich selbst leide nicht an Asthma, bekomme aber gelegentlich im Bett ein Gefühl von Verschwollensein in der Nase mit ungesättigtem Lufthunger. Wenn ich dann ruhig weiter atme und das peinliche Gefühl vernachlässige, so geht der Zustand nach kurzer Zeit vorüber, während ihn unruhige nervöse Atmung und auftauchende ängstliche Erregung steigern. Nasenschnauben erzeugt ein gesteigertes Gefühl der Atemlosigkeit und heftige unruhige Atmung — wieder ein Beweis, daß forcierte Exspirationen zu vermeiden sind.

Die Behandlung des Asthmatikers ist mit der Behandlung des asthmatischen Anfalles nicht erschöpft. Vielmehr muß auch außerhalb der Anfälle eine ärztliche Fürsorge Platz greifen, und zwar in der Richtung der Bekämpfung der asthmatischen Disposition sowie der Prophylaxe der Wiederkehr von Anfällen. Bei den Fällen ferner, wo es durch wiederholte Anfälle zu chronischer Bronchitis und Emphysem gekommen ist, beziehungsweise wo die Asthmaanfälle aus einer chronischen Bronchitis herauswachsen, sind noch diese chronischen Zustände der Behandlung zu unterwerfen.

Behandlung des Asthmatikers außerhalb der Anfälle.

Dieselbe muß sowohl eine Allgemeinbehandlung wie eine Spezialbehandlung der Atmungswerkzeuge sein.

Der Asthmatiker ist wie ein Neurastheniker zu behandeln. Hydriatische Prozeduren, je nach Reizbarkeit und Verweichlichung verschieden zu wählen: laue, allmählich kühler werdende Teilwaschungen, kühle Packungen und Frottierungen, Teilgüsse, Duschen, Halbbäder usw. Dazu spirituöse Waschungen, trockene Reibungen. Ferner nerventonisierende Maßnahmen in der Richtung, daß bei Überarbeiteten Ruhe, bei gesteigerter Selbstbeobachtung ablenkende Beschäftigung, bei Verängstigten beruhigender Zuspruch, beim Herantreten vieler Aufregungen zeitweiliger Aufenthaltswechsel usw. empfohlen wird.

---

* Das Asthma usw., 4. Aufl., Wiesbaden 1905.

Trotz der Launenhaftigkeit der asthmatischen Anfälle bewähren sich doch in vielen Fällen gewisse klimatische Beeinflussungen. So haben nicht wenig Asthmatiker vom Aufenthalt an der See oder noch besser auf der See Vorteil. Auch längere Einwirkung von Waldluft empfiehlt sich. Ganz besonders aber scheint die Höhenluft (Engadin) sich zu bewähren.

Der Davoser Ärzteverein* hat in verdienstlicher Weise eine Sammelforschung veranstaltet, welche 143 Fälle von im Davoser Höhenklima behandelten Asthmatikern betraf. Bei 68 Fällen bestand gleichzeitig Lungentuberkulose, welche sich bei einem erheblichen Teil dieser Fälle übrigens nachweislich erst nach längerem Bestehen des Asthmas entwickelt hatte. Das Allgemeinbefinden hatte sich bei nahezu allen Kranken gehoben.

Das Asthma des jugendlichen Alters ergab die besten Resultate. Der Erfolg des Davoser Aufenthaltes war bei der Mehrzahl der Fälle günstig, indem die Anfälle sofort und mindestens für die Dauer des dortigen Aufenthaltes aufhörten. Auch Dauererfolge sind zu verzeichnen. Von 113 Fällen hatten nach der Davoser Kur 50 gar keine Anfälle, 6 nur anfangs, 36 schwächer als früher, 20 ebenso stark, 1 stärker als früher. „Die Beobachtungszeit erstreckt sich auf mehrere Monate bis viele Jahre nach der Abreise von Davos; es ist anzunehmen, daß ein Teil der Kranken später wieder rückfällig geworden ist. Die Zahl dieser kann jedoch nicht groß sein, da von den meisten Kranken Nachrichten über Jahre vorliegen.“ Es wird bezüglich der Dauererfolge noch weiterer eingehender Untersuchungen bedürfen; immerhin hat die weitere Beobachtung, wie ich einer gefälligen schriftlichen Mitteilung von *Turban* entnehme, eine Bestätigung dieser Resultate ergeben. Derselbe schreibt mir (1909), daß 50% der Asthmatiker nach dem Verlassen des Hochgebirges geheilt geblieben seien, 30% Besserung erreicht hätten. Der Erfolg sei um so sicherer, je weniger lange die Krankheit bestehe, eine deutliche Verschlechterung der Erfolge sei aber erst bei einem über 10 Jahre dauernden Bestehen der Krankheit zu bemerken. *Turban* hebt hervor, daß die Fälle von nasalem Asthma und von Komplikation mit Tuberkulose keine schlechteren Erfolge geben und daß bei nahezu allen Fällen im Hochgebirge sehr rasch und auffallend eine Besserung des Allgemeinzustandes, selbst ohne hygienisch-diätetische Behandlung, erfolge.

Turban erklärt die Erfolge der Höhenluft durch unbewußte Atmungsgymnastik und Abhärtung. Ich möchte glauben, daß außerdem die allgemein tonisierende Wirkung auf das Nervensystem und die Psyche in Betracht kommt; ferner die reine Luft und das Fernbleiben von Beimengungen in derselben, welche die Atmungswege reizen und belästigen. *Zuntz* sagt über die Höhenluft: „Atemnot und asthmatische Beschwerden lassen nach und schwinden, da eben das Höhenklima wenig oder nichts von dem enthält, was die Ringmuskulatur der Bronchien zur Zusammenziehung reizen könnte. Aber auch der Gesunde empfindet den wohltätigen Einfluß der Reinheit der Höhenluft: Das leichte freie Atmen in den Bergen ist als der subjektiv wahrnehmbare Ausdruck dieser Wirkung zu betrachten.“

---

* *Turban* und *Spengler*, Resultate der Asthmabehandlung im Hochgebirge. 2. Jahresheft der Schweizer balneol. Gesellsch., 1906.

Daß Höhenluft, speziell die großen Höhen des Engadin, günstig auf Bronchialasthma wirken, halte ich (mit *Nolda*) für erwiesen. Ich habe mich mehrfach von dem günstigen Einflusse der Höhenluft bei meinen Patienten überzeugen können.

Hierher gehört auch die operative Nasenbehandlung, welche den Zweck verfolgt, Gelegenheitsursachen für die asthmatischen Anfälle beziehungsweise die asthmatische Disposition überhaupt zu entfernen. Im ganzen hat die nasale Behandlung enttäuscht. Oft zeitigt sie nur einen vorübergehenden Erfolg, um weiterhin wirkungslos zu bleiben. Ja, weiter fortgesetzte nasale Eingriffe können dann das Leiden sogar steigern.

Sind Schwellkörperhyperplasien, Polypen und dergleichen vorhanden, so mögen dieselben abgetragen, gebrannt usw. werden. Vor verstümmelnden Operationen muß dagegen dringend gewarnt werden. Nur dort, wo wirkliche dauernde und störende Stenosierungen bestehen, sind dieselben indiziert beziehungsweise zulässig, müssen aber möglichst wenig umfangreich gestaltet werden. Ich halte es für verkehrt, die Nasengänge in übermäßig großer Ausdehnung frei zu legen und ihrer natürlichen und zweckmäßigen Widerstände zu entkleiden.

Brügelmann tastet die Nasenhöhle in weiter Ausdehnung auch an Stellen, welche sich der Inspektion entziehen, mit der Sonde ab und beschreibt die Empfindung, welche bei der Berührung eines asthmogenen Punktes entsteht, als eine sehr schmerzhafte, vergleichbar der Berührung eines bloßliegenden Zahnnerven. Diese Punkte werden nun gebrannt. Es liegt auf der Hand, daß das Umhertasten in dem den Blicken entzogenen coupierten Terrain (mit einer ganz dünnen Sonde bis zur oberen Muschel!) sehr leicht schmerzhafte Punkte wird entdecken lassen; ja, es wäre wunderbar, wenn sich solche nicht fänden.

Die Prophylaxe der einzelnen Anfälle hat sich darauf zu erstrecken, daß Patient die Gelegenheitsursachen, wie Erkältung, Aufenthalt in staubiger Luft, in starkem Winde, auch psychische Erregungen nach Möglichkeit vermeidet. Abhärtung, Vorsicht ohne Ängstlichkeit, Atmen bei geschlossenem Munde u. a. m. werden geeignet sein, diesen Anzeigen Rechnung zu tragen. Seelische Erregungen sind bei manchen, in höherem Maße neurasthenischen Asthmatikern eine nicht seltene Ursache zu Anfällen. Die psychische Behandlung muß auch in der anfallsfreien Zeit durchgeführt werden. Man suche bei dem Patienten das Vertrauen zu befestigen, daß seine Anfälle in hohem Grade von seiner Nervenstimmung abhängen, daß er durch ängstliche Vorstellungen dem Eintreten des Anfalls Vorschub leiste, daß er durch regelmäßiges Atmen und Bewahren geistiger Ruhe imstande ist, dem beginnenden Anfall mit Erfolg entgegenzutreten.

Wie bereits erwähnt, besteht in manchen Fällen, teils infolge häufiger Attacken, teils als primärer Zustand auch in der anfallsfreien Zeit chronische Bronchitis, in länger dauernden Fällen gewöhnlich mit Emphysem verbunden. Man findet beständig giemende und schnurrende Geräusche, welche in ihrer Stärke oft wechseln; dabei zeigen manche Kranke das Bild des „Catarrh sec," während andere einen schleimig-eitrigen bronchitischen Auswurf entleeren. Es besteht dauernde, beziehungsweise bei geringen Anlässen hervortretende Dyspnoe (chronisches Asthma).

Bei diesen Zuständen ist die Behandlung der Bronchitis und des Emphysems nicht bloß wegen ihrer selbst, sondern auch behufs Vorbeugung erneuter Asthmaanfälle erforderlich. Jod, alkalisch-muriatische Trinkkuren (Ems, Soden, Salzbrunn usw.), Inhalationen, klimatische Einwirkungen u. a. m. kommen zur Anwendung. Von besonderer Bedeutung für das Emphysem und die Prophylaxe der Asthmaanfälle sowie für die chronischen asthmatischen Beschwerden ist die physikalische Pneumatotherapie, welche teils mittels Apparate, teils in Form freier Lungengymnastik ausgeübt wird.

Das älteste und immer noch bekannteste Werkzeug dieser Art stellt der *Waldenburg*sche pneumatische Apparat dar, bei welchem verdichtete Luft eingeatmet und in verdünnte Luft ausgeatmet wird. Nach *Waldenburg* soll der Emphysematiker mit Bronchialkatarrh zuerst 5—15 Minuten lang komprimierte Luft einatmen und dann nach einer ebenso langen Pause in verdünnte Luft ausatmen. Wenn auch die Erfolge des Verfahrens nach den Berichten einzelner Autoren (zum Beispiel *Sommerbrodt*) in manchen Fällen zweifellose waren, so haben sich doch im großen und ganzen die an die theoretischen Räsonnements geknüpften Hoffnungen nicht erfüllt. Ähnliche Apparate wie der *Waldenburg*sche, zum Teil in handlicherer Form, wurden von *Schnitzler*, *Tobold* und anderen angegeben. Besonders hervorzuheben ist das *Geigel*sche Schöpfradgebläse, der brauchbarste der Atmungsapparate dieser Art. In größerem Umfange wird die Idee, durch erhöhten Luftdruck heilend einzuwirken, in den pneumatischen Kammern (in Reichenhall, Ems und anderen Orten) zur Ausführung gebracht. Im ganzen stehen die Erfolge zu der aufgewendeten Kurdauer nicht im Verhältnis.

Aussichtsvoller und vor allem leichter anwendbar ist die Atmungsgymnastik. Die schwedische Heilgymnastik gibt eine ganze Reihe von Vorschriften und Übungen an, durch welche einerseits die Expektoration von Schleim befördert, andrerseits die Atmung, besonders die Ausatmung verstärkt, die Atmungsmuskulatur gekräftigt, endlich durch ableitende Extremitätenbewegungen die Lungen von Blut entleert werden sollen. Dies alles geschieht teils mittels Massage, teils mittels passiver und aktiver Bewegungen, zu welchen auch die *Zander*-Apparate verwendet werden. Sehr gute und detaillierte Vorschriften finden sich auch in dem Werke von *Hughes* (Lehrbuch der Atemgymnastik).*

Schon *Biermer* hatte die Kompression des Thorax empfohlen. *Gerhardt* gestaltete dieselbe methodisch aus, indem er während der Exspiration die Brust- und Bauchwand mittels Händedruck zusammenpressen ließ. Später hat *Gerhardt*** noch folgende Methode empfohlen: Der Kranke legt sich auf den Bauch und kreuzt die Arme auf dem Rücken; die Fußsohlen stemmen sich an das untere Ende des Bettes oder die Fußspitzen drücken sich fest gegen die Matratze; ein kleines Kissen liegt unter dem oberen Teile der Brust, auf ein zweites stützt sich die Stirn. Unter tiefen Atemzügen macht der Patient bei jeder Ausatmung eine kräftige Streckbewegung in den Fußgelenken, durch welche die Brust gegen das Kissen gedrückt wird.

---

* Wiedergegeben im Handb. d. physikal. Therapie, Tl. II, Bd. I, pag. 401 ff.

** Zeitschr. f. diät. u. phys. Therapie, Bd. I.

Wo es nicht möglich ist, den Kranken in einem geeigneten medico-mechanischen Institut oder durch ausgebildete Gymnasten behandeln zu lassen, empfiehlt sich folgende einfache und, hinreichende Ausdauer seitens des Patienten vorausgesetzt, vollkommen den Zweck erfüllende Maßnahme.

Man lasse den Patienten stehend mit geschlossenem Munde kurz inspirieren und kräftig und vollständig, mit geöffnetem Munde exspirieren. Etwa während der zweiten Hälfte der Exspiration soll er mit beiden, flach auf die unteren Rippen vorn und seitlich aufgelegten Händen den Exspirationsdruck verstärken, sich gleichsam den Brustkorb ausdrücken. Auch wenn kein Emphysem besteht, ist die Ausführung solcher Übungen als vorbeugendes Mittel zu empfehlen, besonders im Anschluß an stattgehabte Asthmaanfälle.

Von Apparaten für die Atmungsgymnastik sei zunächst der einfache, aber oft sehr nützliche *Zoberbier-Roßbach*sche Atmungsstuhl (nach der Idee des Patienten *Zoberbier* von Professor *Roßbach* konstruiert und eingeführt) genannt. Derselbe enthält jederseits einen drehbaren Hebel, welchen der Kranke seitlich abduziert (Inspiration) und wieder nach vorn führt (Exspiration). Hierbei rollen sich verschiedene über den Thorax gespannte Gurte auf zwei dem Rücken parallel gehende Walzen auf und verkürzen das über die Brust gespannte Stück des Gurtes, wodurch eine Kompression des Brustkorbes bewirkt wird.

Strümpell hat die drehbaren Flügel einfach durch schmale Brettchen ersetzt, die an ihren Enden durch eine Schnur verbunden sind. Durch Zusammendrücken der Brettchen gegen die Brust kann der Patient die Exspirationsbewegung unterstützen.

Weniger eingebürgert hat sich der sinnreich erdachte *Steinhoff*sche Apparat.* Bei demselben wird komprimierte Luft eingeatmet, in verdünnte Luft ausgeatmet. Erstere wird gleichzeitig zur Kompression des Thorax bei der Ausatmung benutzt.

Schreiber hat ein elastisches Korsett angegeben, welches die Exspiration befördern soll. Ich selbst verwende eine in demselben Sinne wirkende einfache Gummibinde oft mit gutem Erfolg. Die Binde wird in sich deckenden zirkulären Lagen um das untere Ende des knöchernen Thorax mit mittlerer Festigkeit angelegt, so daß beim Einatmen ein mäßiger, unschwer zu überwindender Widerstand entsteht, während die Exspiration durch den elastischen Zug der Binde erleichtert wird.

Einen ausgezeichneten Atmungsapparat stellt unzweifelhaft der *Boghean*sche Atmungsstuhl dar, welcher elektrisch getrieben mittels sehr sinnreich konstruierter Pelotten den Brustkorb rhythmisch komprimiert. Die Größe der Atmungsexkursion wie die zeitliche Folge der Atmungsbewegungen kann variiert werden. Der Atmungsstuhl drängt dem Kranken eine regelmäßige Atmung auf, indem er ihn zur Mitatmung zwingt (der Kranke wird „beatmet"). Setzt man sich selbst in den Apparat, so empfindet man zunächst, daß die eigene Atmung mit den Bewegungen des Apparates mehr oder weniger kollidiert; man macht dann leicht einige ungeschickte und ungeregelte Atmungen, lernt aber alsbald sich den passiven Bewegungen des Atmungsstuhles anzupassen und empfindet

* Berliner klin. Wochenschr., 1890, Nr. 40.

dann die „Beatmung“ sehr angenehm. Noch viel mehr tritt der Kampf mit dem Apparat bei den Patienten, besonders den Asthmatikern, hervor. Ich kann bestätigen, was *Speck** sagt: „Es ist merkwürdig, wie ungeschickt sich die meisten Menschen in allen Dingen benehmen, die das Atmen betreffen, und es scheint, daß schon der bloße Gedanke an die Möglichkeit einer Störung oder Beschränkung des Atmens eine Hast und Übereilung hervorruft, die unnatürlich ist“, usw. Schon bei der gewöhnlichen Krankenuntersuchung findet man bekanntlich viele Personen, welche Ein- und Ausatmung verwechseln, den Atem nach der Einatmung nicht anzuhalten vermögen u. dgl.

Der Erfolg des Atmungsstuhles dürfte zum wesentlichen Teil darauf beruhen, daß die Patienten lernen, regelmäßig und gleichmäßig zu atmen und tief zu exspirieren, zum geringeren Teil auf der mechanischen Verkleinerung des Thorax.

Die Anschauung, daß das wesentliche bei der Pneumatotherapie die Erlernung einer regelmäßigen aktiven Atmung ist, ist auch bei den Diskussionen über die *Waldenburg*sche Methode schließlich hervorgetreten. Trotz des Enthusiasmus, mit welchem man die scheinbar so rationell physikalisch begründete Pneumatotherapie begrüßt hatte, mußte man doch schließlich zugeben, daß die Wirkungen, welche man von der Einatmung komprimierter und der Ausatmung in verdünnte Luft erwartet hatte, kaum zutage traten und daß die Erfolge offenbar im wesentlichen auf der Atmungsgymnastik beruhten, zu welchen der jeweilig benutzte Apparat die Veranlassung gab, während auf die Art des Apparates nicht allzuviel anzukommen schien. Es spielen aber auch hier die nervösen und psychischen Einflüsse mit (*Lazarus*).

Der Vorzug des *Boghean*schen Atmungsstuhles ist in seiner präzisen, dem Körper und den natürlichen Atmungsbewegungen angepaßten Konstruktion gelegen. Man wird Atmungsgymnastik aber auch ohne jeden Apparat betreiben können, indem man in oben beschriebener Weise nach Zählen oder nach den Schlägen eines Metronoms atmen läßt; jedoch wird die Anwendung des Apparates aus verschiedenen und nicht zum wenigsten aus psychologischen Gründen die Kur erleichtern.

Neuerdings hat *Hofbauer* einen Apparat zur Behandlung des Lungenemphysems angegeben, welcher davon ausgeht, daß es vorwiegend die Bauchmuskulatur ist, welche die Exspiration besorgt, und daß die Kompression des Unterleibes viel wirksamer ist, um eine ausgiebige Exspiration zu erzeugen, als die Kompression des Thorax. Das „Kompressorium“ besteht aus einem auf die weichen Bauchdecken aufgeschnallten Gummisack, in welchen durch ein Zuleitungsrohr komprimierte Luft eintreten kann (welche in Stahlzylindern geliefert wird). Infolge der Straffheit der fest angeschnallten äußeren Segelleinenbedeckung kann der Gummisack nur an seiner der Bauchwand zugekehrten Wand sich vorwölben. Somit werden die Bauchdecken gegen das Innere des Abdomens gedrückt, die Brucheingeweide weichen gegen das Zwerchfellcavum hin aus und treiben das Diaphragma in die Höhe. Sobald der Eintritt der komprimierten Luft aufhört, wird der eingeschlossenen Luft Gelegenheit gegeben, ins

* Das normale Atmen. Marburg 1889.

Freie auszutreten, die Wände des Sackes fallen zusammen, die Eingeweide treten wieder nach unten und vorn, das Zwerchfell tritt wieder tiefer. *E. Aron*, welcher im Tierexperiment den Einfluß prüfte, welchen manuelle Thoraxkompression beziehungsweise Abdominalkompression auf den intrabronchealen und intrapleuralen Druck ausübte, fand die letztere viel wirksamer als die erstere. Der Wechsel von Luftein- und -austritt wird durch ein verschieden einstellbares Uhrwerk besorgt, welches gleichzeitig in demselben Rhythmus ein Schnarrwerk ertönen läßt. Hierdurch wird dem Patienten ein Signal für den Beginn und die Dauer der aktiven Exspiration sowie weiterhin für die Inspiration erteilt. Der Apparat, welcher vom Erfinder „Exspirator“ genannt wird, dient somit dem Zusammenwirken von passiver und aktiver Atmung. Weiterhin schließen sich Übungen an, bei welchen der Patient ohne Kompressorium nur nach den Signalen des Exspirators atmet, usw.

Der *Hofbauer*sche Apparat ist in unserem Rudolf Virchow-Krankenhause im Gebrauch und bei einer Anzahl meiner Patienten von Herrn Dr. *Laqeur* angewendet worden; bei einem Teil derselben mit objektiv und subjektiv gutem Erfolg, bei einem anderen Teil mit objektiver Besserung der Vitalkapazität ohne entsprechende subjektive Besserung. Gelegentlich wurde eine Erleichterung der Beschwerden dann noch durch Glühlichtbäder erreicht. Vereinzelt wirkte der *Boghean*sche Stuhl, welcher vergleichsweise angewendet wurde, besser als der *Hofbauer*sche Apparat. Mehrere Patienten vertrugen den letzteren nicht, während sie den Stuhl mit besserem Erfolg benutzten. Ein abschließendes Urteil ist zurzeit noch nicht möglich; ich möchte zunächst nur sagen, daß der *Hofbauer*sche Apparat nützlich, aber, wie es scheint, dem *Boghean*schen nicht überlegen ist und daß er häufiger als der letztere nicht vertragen wird.

---

12. VORLESUNG.

Über Lungenemphysem.

Von

H. Pässler,

Dresden.

Meine Herren! Das chronische alveoläre substantielle Lungenemphysem, das „Emphysem“ als Krankheit schlechthin, von dem in folgendem nur die Rede sein soll, ist in den letzten Jahren der Gegenstand lebhafter Diskussionen gewesen. Wenn bisher auch noch nicht alle dabei aufgeworfenen Fragen völlige Klärung erfahren haben, so hat ihre Inangriffnahme doch bereits zu aussichtsvollen therapeutischen Versuchen geführt. Es ist daher wohl gerechtfertigt, den Gegenstand hier einer erneuten Besprechung zu unterziehen, um so mehr, als schon allein die Ideen, denen die wissenschaftliche Forschung bei diesem Gegenstande gefolgt ist, für jeden denkenden Arzt des Interessanten genug bieten dürften.

Es soll nicht meine Aufgabe sein, Ihnen heute eine Wiederholung der gesamten historischen und klinischen Darstellung zu geben, welche Sie über das Emphysem in der 9. Vorlesung des IV. Bandes dieses Werkes vorfinden. Ich will vielmehr versuchen, in Ergänzung des *Zinn*schen Vortrages eine Darstellung des jetzigen Standes der wichtigsten das Emphysem betreffenden Fragen zu geben, welche die medizinische Forschung in den letzten Jahren beschäftigt haben, wobei es natürlich nicht zu umgehen sein wird, daß ich auch manche ältere Anschauung in die Diskussion mit einbeziehe.

Den größten Raum in der gegenwärtigen Diskussion nimmt die Pathogenese der Krankheit ein. Bei ihrer Besprechung gehen wir zweckmäßig von einer scharfen Begriffsbestimmung der Krankheit aus: Wir verstehen unter dem chronischen Lungenemphysem eine bleibende Erweiterung der Alveolen, zunächst durch Dehnung, beim chronischen Emphysem auch durch Rarefaktion der intraalveolären Septen, deren Capillaren vielfach obliteriert oder sogar geschwunden sind. Das chronische Emphysem ist also eine wahre Atrophie der Lungensubstanz *(Ziegler, Birch-Hirschfeld).*

Das Gesamtvolumen der Lunge kann dabei durch die überwiegende Dehnung der Alveolarsepten vergrößert, oder wie beim senilen Emphysem sogar verkleinert sein, ohne daß dadurch ein prinzipieller Wesensunter-

schied zwischen den beiden Zuständen begründet wird. Die Hauptsache bleibt die Veränderung des Lungengewebes, seine Dehnung und Atrophie, welche das sogenannte pathologische, von vornherein als echte Krankheit auftretende Emphysem in gleicher Weise charakterisiert, wie das „normale" senile Emphysem. Alle anderen Erscheinungen, welche im Rahmen des anatomischen und klinischen Bildes des Lungenemphysems zur Beobachtung gelangen, so die Erweiterung und die Starre des Brustkastens, der Tiefstand des Zwerchfells, Störungen des Blutkreislaufes, katarrhalische Erscheinungen in den Bronchien, können gegebenenfalls in unmittelbarer Beziehung zu dem Gesamtbild und zur Entwicklung des einzelnen Emphysemfalles stehen, machen aber nicht das Wesen der Krankheit aus.

Die Erforschung der Entstehung des Emphysems wird deshalb die Aufgabe haben, zu ermitteln, auf welcher Grundlage die Erweiterung der Lungenbläschen sowie der Schwund eines Teiles ihrer Wandungen zustande kommt.

Beschäftigen wir uns zunächst mit der Entstehung der Alveolenerweiterung. Die Lösung der Frage ist von einer Reihe von Forschern auf anatomischem Wege versucht worden.

Da es die elastischen Kräfte der Lunge sind, welche das Volumen der Alveolen dauernd zu verkleinern streben und damit ihrer Dehnung durch die elastischen und die Muskelkräfte des Brustkorbes entgegenarbeiten, so hat die anatomische Forschung ihre Aufgabe vornehmlich darin gesucht, zu ermitteln, ob das elastische Fasergerüst der Lunge beim Emphysem gegenüber der Norm in dem Sinne verändert ist, daß es seine Aufgabe, die Alveolen exspiratorisch zu verkleinern, in offenkundiger Weise nicht mehr vollkommen erfüllen kann.

Die an dem elastischen Fasergerüst gefundenen Veränderungen werden als Auseinanderdrängung und Verschmächtigung der gröberen Fasern mit Verlängerung derselben *(Eppinger)*, als eine geringere Stärke der gröberen und Spärlichkeit der gröberen und mittelstarken Fasern *(Sudsuki)*, Zerreißungen *(Eppinger, Orsós)*, Aufspaltung der gröberen Fasern in feine Fibrillen *(Orsós)* beschrieben. Ob aber ein wirklicher Schwund der elastischen Fasern, eine tatsächliche Verminderung der ursprünglich vorhandenen elastischen Substanz beim Emphysem besteht, blieb durch diese Untersuchungen unentschieden. *Sudsuki* spricht sich nach seinen eingehenden, unter *v. Hansemann* ausgeführten Untersuchungen ausdrücklich dahin aus, daß er sich von einem solchen Schwund nicht überzeugen konnte. Wo es so erscheinen konnte, als ob ein tatsächlicher Schwund vorhanden wäre, ließ sich die Erscheinung ungezwungen durch individuelle Eigentümlichkeiten erklären. *Orsós* glaubte zwar Schwund elastischer Elemente zu sehen, daneben aber meint er regenerative Erscheinungen an dem elastischen Gewebe beobachtet zu haben.

Gegen alle von diesen Forschern angestellte Untersuchungen macht *Tendeloo* den berechtigten Einwand, daß ihre Schlußfolgerungen nur auf einer, durch die verschieden stark Dehnung der emphysematösen Alveolen höchst unsicher gemachten Schätzung beruhen. *Tendeloo* ging daher selbst in der Weise vor, daß er das elastische Fasergerüst von emphysematösem Lungengewebe mit normalem Gewebe derselben Lunge (um auch individuelle Verschiedenheiten auszuschalten) verglich, welches er künstlich durch Aufblasen oder Aufspritzen mit härtenden Flüssigkeiten in möglichst

gleichem Grade emphysematös gemacht hatte, wie das pathologische Untersuchungsmaterial. Aber auch mit dieser Methode fand sich kein einschneidender und vor allem kein konstanter Unterschied in bezug auf Stärke und Reichlichkeit der elastischen Fasern zwischen den normalen und den emphysematös erkrankten Lungen. Alle in den einzelnen Präparaten zu findenden Verschiedenheiten erklärten sich unter Anwendung der geschilderten Methode als rein individuell oder sogar nur örtlich bedingt und bewegten sich wohl nur in der Breite der Norm.

Tendeloo faßt daher das Resultat aller bisher bekannten histologischen Untersuchungen des elastischen Gewebes der emphysematösen Lunge dahin zusammen, daß bis jetzt keine anatomischen Veränderungen an den elastischen Fasern von emphysematösen Lungenteilen beobachtet wurden, welche man als Ursache des Emphysems, beziehungsweise als Ursache des Elastizitätsverlustes der emphysematösen Lunge betrachten dürfte. Ganz sicher kann man den Gedanken zurückweisen, daß das Emphysem im allgemeinen als die Folge einer primären Hypoplasie des elastischen Fasergerüstes gedacht werden könne.

Bei der Bewertung der histologischen Befunde an dem elastischen Gewebe muß man sich übrigens darüber klar sein, daß selbst das Auffinden einer sichtbaren, den Elastizitätsverlust ohne weiteres erklärenden Veränderung der elastischen Fasern unsere Anschauungen über die Ursache der Krankheit kaum direkt zu fördern vermöchte. Ein solcher positiver Befund ließe immer noch die Frage offen, ob die anatomische Veränderung, welche der Schädigung der Lungenelastizität entspricht, als Krankheitsursache oder als Krankheitsfolge anzusehen ist.

Dem gegenüber muß man einem entgegengesetzten histologischen Befunde *Tendeloos* viel größere Bedeutung für die Beurteilung der Pathogenese des Emphysems zuerkennen. *Tendeloo* fand nämlich, daß das elastische Fasergerüst mancher emphysematöser Lungen sogar außergewöhnlich kräftig entwickelt ist. *Tendeloo* schließt daraus, daß es eine Ursache für die Entwicklung des Emphysems geben muß, deren Bedeutung größer ist als die ursprüngliche Anlage der elastischen Fasern in der Lunge.

Das Gegenstück zu den histologischen Untersuchungen an dem elastischen Gewebe emphysematöser Lungen bilden die anatomischen Untersuchungen *W. A. Freunds* am Brustkorb. Seine Lehre geht von dem Befunde pathologischer Veränderungen an den Rippenknorpeln aus, welche *Freund* bei zahlreichen Fällen von genuinem Emphysem mit erweitertem sogenannten faßförmigen Thorax feststellen konnte. Diese Veränderungen bestehen in einer faserigen Entartung, eventuell mit Erweichung und Bildung von Hohlräumen, welche eine Volumenzunahme der gesamten Knorpelsubstanz bedingen. Da nun der Rippenknorpel zwischen Sternum und Rippen eingefügt ist, so muß seine Volumenszunahme die Entfernung des vorderen Rippenendes vom Brustbein erhöhen. Im allmählichen Fortschreiten des Prozesses muß die Verlängerung der Rippe den Thorax in eine dauernde Inspirationsstellung zwingen und ihn in der horizontalen Ebene der Rippen mit erkranktem Knorpel entsprechend seiner Inspirationsstellung erweitern. Tritt der Krankheitsprozeß, wie im Anfange gewöhnlich, nur an einzelnen Rippenknorpeln auf, so entsteht die von *Freund*

sogenannte partielle starre Thoraxdilatation. Eine Ausdehnung auf weitere Rippen führt zur fortschreitenden und schließlich zur totalen starren Dilatation des Brustkorbes. Hat sich der meist von oben nach unten fortschreitende Prozeß auch in den tiefer gelegenen Rippenknorpeln entwickelt, so ist nun nicht nur der Quer- und der Tiefendurchmesser des Brustkorbes überall vergrößert, die Erweiterung der unteren Thoraxapertur führt auch noch zu einer Verlängerung des kraniocaudalen Durchmessers. Die Erweiterung der unteren Thoraxapertur, an welcher der größte Teil des Zwerchfells seinen Ansatzpunkt findet, muß nämlich zu einer Ausspannung dieses für die Umgrenzung der Brusthöhle so wichtigen Muskels führen. Mit seiner Ausspannung erfährt die Zwerchfellkuppel notwendig eine Abflachuug. Es bedürfte jetzt einer erhöhten Zugkraft nach dem Zentrum des Brustkorbes zu, um die normale exspiratorische Wölbung der Zwerchfellkuppel herzustellen. Diese erhöhte Zugkraft fehlt natürlich, und das Zwerchfell bleibt auch während der Ausatmungsperiode abgeflacht. Auf diese Weise kommt es mit der Ausbildung der totalen starren Thoraxdilatation zu einer allseitigen Erweiterung des Brustkorbes und damit zu einer viel erheblicheren Vergrößerung seines Volumens, als wenn nur die knöcherne Begrenzung des Brustkorbs eine Erweiterung erfahren hätte. Die Folge einer allseitigen Erweiterung des Brustkorbes ist eine entsprechend vermehrte Ausdehnung der gesamten Lunge; diese bleibt dauernd bestehen, weil auch die Ursache eine dauernde ist. Und zwar ist die Lunge notwendigerweise nicht nur in ihrer Mittellage, sondern auch in ihrer Exspirationsstellung erweitert, der starr dilatierte Thorax vermag eben dem elastischen Zuge der luftdicht eingeschlossenen Lunge nicht mehr so weit nachzugeben, daß er sich bis zu seiner normalen exspiratorischen Stellung verkleinert.

Die Möglichkeit der inspiratorischen Brustkorberweiterung wird durch die starre Thoraxdilatation nicht beschränkt; sie wird aber auch nicht erhöht. Damit wird aber die vitale Kapazität des Brustkorbs, die größte Differenz zwischen möglichst tiefer Inspiration und Exspiration, bei diesem Zustande vermindert; die Möglichkeit, neue Luft in die Lungen einzuführen, wird herabgemindert, um so mehr, als sich die gegenüber der Norm bereits in dauernder Inspirationsstellung befindliche Mittellage des Thorax der tiefsten Inspirationsstellung nähert.

Die *Freund*sche Lehre läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß es durch die primäre Erkrankung der Rippenknorpel zu einer starren Dilatation des Brustkorbes im Sinne einer dauernden Inspirationsstellung kommt. Eine Verminderung der Lungenelastizität ist demnach zum Zustandekommen des Emphysems gar nicht erforderlich: die Erweiterung der Lungenalveolen ist als Folge der starren Thoraxdilatation nur eine sekundäre Erscheinung.

Außer den Resultaten seiner anatomischen Untersuchungen am Thoraxskelett bringt *Freund* für seine Anschauungen noch eine Reihe von weiteren Gründen vor.

Eine wichtige Stütze sieht *Freund* in der von ihm beschriebenen Beobachtung, daß die Emphysemlunge bei Eröffnung des Brustraumes nur dann aus dem Thorax hervordrängt, wenn ventilartige Absperrung der Luftsäule im Bronchialraum oder interstitielles Emphysem besteht. Bei dem gewöhnlichen substantiellen Emphysem soll dagegen das Hervor-

drängen der Lunge nach Eröffnung des Brustkorbes, welches durch einen Elastizitätsverlust erklärt würde, nicht vorkommen. Hier finde vielmehr, genau wie das vom senilen Emphysem bekannt ist, eine Zusammenziehung der emphysematösen Lunge statt.

Wenn die landläufige Meinung der Autoren dieser Beobachtung zu widersprechen scheine, so liegt das nach *Freund* an Untersuchungsfehlern. Es gelingt nur unter Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln, das Zurücksinken der emphysematösen Lunge an der Leiche zu beobachten. Man muß zu dem Zwecke zuerst auf beiden Thoraxseiten die Weichteile bis auf die Pleura der Zwischenrippenräume wegpräparieren, so daß man die Lungenränder genau unter der durchsichtigen Pleura liegen sieht. Vorsichtige Pleuraeröffnung hat nun meist noch keine Lageveränderung der Lunge zur Folge, und zwar wegen der Adhäsion der feuchten Flächen der Pleurablätter. Das Zurücksinken erfolgt vielmehr erst dann, wenn man von dem Einstich aus mit einer Sonde die feucht anhaftende Lunge von der Pleura abhebt.

Bei kritischer Betrachtung wird man diese Beobachtung *Freunds* jedoch keineswegs als zwingenden Beweis dafür gelten lassen können, daß eine Verminderung der Lungenelastizität nicht die Ursache der Thoraxerweiterung beim Emphysem wäre. Da die Stellung des Brustkorbes jeweilig durch zwei entgegengesetzt wirkende Kräfte bestimmt wird, die nach dem Zentrum des Brustkorbes strebende Lungenelastizität einerseits, die nach außen gerichteten elastischen Kräfte des Thoraxskeletts andrerseits, so ist ein Zurücksinken der Lunge nach Eröffnung des Thorax auch dann unbedingt zu erwarten, wenn sich der Brustkorb infolge einer Elastizitätsverminderung der Lunge erweitert hat. Ein völliger Verlust der Lungenelastizität dürfte sich mit Fortdauer eines respiratorischen Lungenluftwechsels wohl überhaupt nicht vereinigen lassen, ist daher auch an der Emphysemlunge gar nicht zu erwarten.

Einen weiteren Beweis für seine Auffassung sieht *Freund* in dem häufigen Sitz des Emphysems am vorderen Rand und den vorderen Flächen der Lunge mit ihren benachbarten Partien. *Freund* hält es für nicht gut denkbar, daß ein auf die Lungenränder beschränktes Emphysem die darüber liegenden beschränkten Partien des knorpeligen und knöchernen Thorax so vortreiben könne, wie er das bei der starren Thoraxdilatation gefunden hat.

Wir werden später auf die Verteilung des Emphysems in der Lunge und ihre Bedeutung für die Erforschung der Emphysempathogenese einzugehen haben. Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, sei jetzt nur darauf hingewiesen, daß sich der häufige Sitz des Emphysems in den parasternalen und lateralen Lungenabschnitten zwanglos auch anders als im Sinne *Freunds* erklären läßt.

Daß schließlich der emphysematöse Thorax in der Tat starr dilatiert ist, das heißt sich nicht in elastisch federnder Inspirationsstellung befindet, wird nach *Freund* weiter durch die Tatsache bewiesen, daß der vom Zwerchfell her eröffnete Brustkorb in solchen (das heißt durch starre Thoraxdilatation bedingten) Fällen von Emphysem auch nach der Exenterierung der Lunge nicht zusammensinkt. Wo im Thorax die Ursache der konstanten Ausdehnung und vermehrten Spannung liegt, beweist das Zurückspringen der Rippen, sobald man sie von ihren Knorpeln trennt.

Freund selbst will übrigens seine Theorie nicht für alle Fälle von Emphysem gelten lassen, vielmehr nur für solche, bei denen die starre Dilatation des Thorax tatsächlich vorhanden ist.

Es unterliegt keinem Zweifel, daß die anatomischen Befunde *Freunds* für unser Verständnis der Pathologie des Lungenemphysems von größter Bedeutung sind. Die Frage nach der Pathogenese der Krankheit vermögen sie jedoch nicht ohne weiteres zu lösen, weil wir auch hier wieder aus dem steten Nebeneinander der Erscheinungen nicht zu erkennen vermögen, was Ursache und was Folge der Krankheit ist.

Freund selbst freilich hält den Beweis, daß die Lungenerweiterung die Folge der starren Thoraxdilatation sei, für erbracht, weil er den Beginn der von ihm entdeckten Rippenknorpelveränderungen gelegentlich bei Individuen in jugendlichem Alter nachweisen konnte. Danach müsse die Knorpelerkrankung der Ausbildung des Emphysems vorausgehen. Dagegen wäre jedoch einzuwenden, daß es auch ein jugendliches Emphysem gibt. Man müßte daher zunächst, um der Schlüßfolgerung *Freunds* auch hier folgen zu können, den Beweis erbringen, daß die bei den jugendlichen Individuen gefundenen Rippenknorpelveränderungen tatsächlich den Anfang einer starren Thoraxdilatation darstellten und daß gleichzeitig ein beginnendes Emphysem noch nicht vorhanden war.

Läßt somit die pathologisch-anatomische Forschung die Antwort auf die Frage nach der Ätiologie des Lungenemphysems gerade in den wichtigsten Punkten offen, so bleibt uns nur die Möglichkeit eines mechanischen Erklärungsversuches.

In dieser Richtung bewegen sich in der Tat die meisten der heute in Betracht kommenden Theorien, wie auch die fruchtbarsten und am meisten diskutierten Anschauungen über die Entstehung des Emphysems von Anfang an das mechanische Moment in den Vordergrund stellten.

Der aktive Vorgang der Inspiration bringt die Lungenalveolen zur Erweiterung. Jede Exspirationsbehinderung bedingt, daß die inspiratorisch erweiterten Alveolen nicht wieder in normaler Weise zusammenfallen. Es lag daher sehr nahe, die krankhafte Erweiterung der Alveolen beim Emphysem mit einer Verstärkung der normalen Inspiration oder einer Behinderung des exspiratorischen Luftaustrittes zu erklären. Danach haben sich die Anschauungen über die mechanische Entwicklung des Emphysems lange Zeit in inspiratorische und exspiratorische Theorien geschieden.

Ich glaube unsere Anschauungen nicht wesentlich damit zu fördern, wenn ich hier die einzelnen Etappen in der Entwicklung dieser beiden zum Teil nur scheinbar diametral entgegengesetzten theoretischen Anschauungen mit ihren Gründen und Gegengründen wiederhole.

Der vermittelnde Niederschlag dieser Meinungen findet sich in der Auffassung *F. A. Hoffmanns.** Dieser Forscher sieht die Ursache für das Emphysem ganz allgemein in solchen Schädigungen der respiratorischen Luftbewegung, bei welchen der Luftaustritt aus den Bronchien schwieriger ist als der Lufteintritt. Demgemäß erkennt *Hoffmann* klinisch als Ursache des Emphysems nur diejenigen Krankheiten an, welche eine solche Schädigung der Luftzirkulation in weiten Abschnitten des Bronchialbaumes bedingen. Das sind die Katarrhe (einfacher Katarrh, der asthmatische Ka-

* *Nothnagels* Handb., XIV, 2b, 1900.

tarrh, der Stauungskatarrh), die zur Starre des Thorax führende Verkalkung der Rippenknorpel im Sinne *Freunds* und endlich gewisse Stenosen der großen Luftwege, bei denen die Exspiration schwerer als die Inspiration ist. Alle anderen Krankheiten wirken nach *Hoffmann* erst sekundär, wenn sie eine der aufgezählten Zustände erzeugen. Eine Stütze dieser Auffassung sieht *Hoffmann* in seiner von anderen Klinikern freilich abweichenden Meinung, daß in der enormen Mehrzahl von Emphysemkrankengeschichten in der Anamnese Katarrhe und Husten zu finden seien. In diesen Fällen sei eine Schädigung der Alveolen durch Inspirationszug, mehr aber noch durch Exspirationsdruck unvermeidlich.

Es ist das unbestreitbare Verdienst von *Tendeloo*, die Diskussion über diese Fragen neu befruchtet zu haben. *Tendeloo* hatte zunächst, wie schon erwähnt, den Weg der anatomischen Erforschung beschritten. Er gehörte zu denjenigen, welche eine die Entstehung des Emphysems erklärende Veränderung des elastischen Fasergerüstes nicht anerkennen können. Der Versuch aber, das Emphysem durch physikalische Ungleichwertigkeit vollkommen gleich aussehender elastischer Fasern zu erklären, erschien ihm solange durchaus unbefriedigend, als nicht andere Entstehungsursachen für das Emphysem mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden können. Dieser Forderung ist jedoch bisher nicht genügt. Im Gegenteil findet *Tendeloo* für eine mechanische Entstehung des Emphysems höchst beachtenswerte Gründe.

Da sich die Krankengeschichte des chronischen Emphysems in der Regel kaum übersehen läßt, so geht *Tendeloo* bei seinen Erklärungsversuchen von der Tatsache aus, daß das chronische komplementäre (vikariierende) Emphysem dieselben anatomischen Veränderungen des Lungengewebes aufweist wie im allgemeinen das chronisch-emphysematöse Gewebe. Der anatomische Befund läßt damit die Möglichkeit zu, daß beide Zustände unter analogen mechanischen Bedingungen entstanden sind. Die Entstehung des chronischen komplementären Emphysems ist aber viel durchsichtiger als diejenige des genuinen diffusen Emphysems. Hier läßt sich in manchen Fällen das Vorausgehen akuter Blähungszustände verhältnismäßig leicht nachweisen. In der Umgebung akut atelektatischer Herde findet man akut geblähte Lungenbläschen; in der Umgebung eines durch interstitielle chronische Entzündung geschrumpften Lungenteiles findet man chronisches komplementäres Emphysem.

Daß das letztere auf dieselbe Weise wie die akute komplementäre Blähung zustande kommt, geht daraus hervor, daß man sich für beide Zustände nur dieselben Kräfte wirksam denken kann. Der Unterschied zwischen dem akuten und dem chronischen komplementären Emphysem besteht nur darin, daß bei letzterem neben der einfachen Blähung eine Dehnungsatrophie ausgebildet ist. Damit ist aber im anatomischen Sinne ein echtes Emphysem mit Rarefaktion der Lungenbläschen fertig.

Tendeloo fragt nun zuerst: Wie kommt die Blähung der Lungenalveolen in der Umgebung eines Verdichtungsherdes zustande? Hier sind die Überlegungen und Untersuchungen *Tendeloos* über die Verteilung einer örtlichen, im Lungengewebe angreifenden Kraft von ausschlaggebender Bedeutung. Nach der alten *Donders*schen Anschauung herrscht überall im Brustraum gleicher Druck. Wäre dies richtig, so müßte jede an irgend einer Stelle der Pleuraoberfläche oder irgendwo in der Lunge angreifende,

ausdehnende oder zusammendrückende Kraft die Lunge derart verändern, daß sich die Wirkung der Kraft gleichmäßig auf alle Lungenbläschen verteilt zeigte. Alsdann würde ein umgrenzter Verdichtungsherd in der Lunge wohl zu einer komplementären Erweiterung der übrigen Lungenbläschen führen, aber keineswegs, wie das tatsächlich der Fall ist, zu einer besonders starken Blähung der dem Verdichtungsherd unmittelbar anliegenden Alveolen, sondern zu einer entsprechend viel geringeren, gleichmäßigen Erweiterung aller von der Verdichtung nicht mitbetroffenen Bläschen der gesamten Lunge. Daß das nicht der Fall ist, daß vielmehr allein in der unmittelbaren Nachbarschaft eine nach der weiteren Umgebung zu rasch abklingende Erweiterung der Alveolen zustande kommt, welche den durch die Volumenverkleinerung der verdichteten Lungenpartie frei gewordenen Raum völlig ausfüllt, ohne daß das gesamte Lungengewebe eine wesentliche Spannungsänderung erleidet, erklärt sich aus dem von *Tendeloo* für die Lunge gefundenen „Gesetz der beschränkten Ausgleichung".

Drückt man mit einem feinen Stift gegen eine gespannte elastische Membram, so wird, wie der bloße Augenschein zeigt, die Membran an der Druckstelle weitaus am stärksten gedehnt. Die Dehnung nimmt mit der Entfernung von der Druckstelle rapid ab; dem entsprechend bildet sich auch die Formveränderung der Membran nur in der Umgebung der Druckstelle aus. Ganz dasselbe Verhalten zeigt die aus zahllosen elastischen Membranen zusammengesetzte Lunge.

Daß durch die Verdichtung beziehungsweise durch die Volumensverkleinerung eines Lungenabschnittes überhaupt eine Dehnung der übrigen Lunge zustande kommt, und nicht einfach der Thoraxinhalt um das Maß der Differenz zwischen dem Volumen des normalen und des verdichteten Lungenabschnittes verkleinert wird, resultiert aus der physikalischen Wechselwirkung zwischen Thorax und Lunge, welche *Tendeloo* als das „Gesetz der Verteilung der Dehnungsgrößen" formuliert hat. Das Volumen der Lunge innerhalb des Brustkorbes wird danach weder ausschließlich durch die Gestaltung des letzteren, noch allein durch die Form der Lunge bestimmt. Vielmehr wirken sich die dehnenden elastischen Kräfte des Thorax und die zusammenziehenden Kräfte der Lunge stets ausgleichend entgegen.

Die der Ausdehnung entgegenwirkenden elastischen Kräfte der Lunge sind dabei durchaus nicht gleichmäßig innerhalb des Organs verteilt. Infolge der stärkeren Durchsetzung der zentralen Lungenteile mit den solideren Bronchien wird sich im Zentrum eine ausdehnende Kraft in weniger weitem Umfange wirksam erweisen als in peripheren Lungenteilen. Aus demselben Grunde zeigen sich ferner die dorsalen caudalen Lungenteile weniger dehnbar als die lateralen und ventralen. Es erscheint auch ohne weiteres klar, daß Lungenbläschen, die an einer oder mehreren Seiten mit viel festeren Teilen zusammenhängen, wesentlich weniger dehnungsfähig sind als andere, die von gleichen Bläschen umgeben sind. Daher werden sich ceteris paribus die peribronchialen, perivaskulären und die an dicke Bindegewebssepten grenzenden Lungenbläschen durch dieselbe Kraft weniger vergrößern oder verkleinern als die übrigen Bläschen desselben Läppchens. Daraus geht aber hervor, daß auch während der Atmung der intrathorakale Druck nicht in allen Teilen der Brusthöhle gleichzeitig denselben Wert zu haben braucht. Aus alledem wird es ver-

ständlich, daß die Lungenalveolen schon in der Norm an verschiedenen Stellen eine ungleiche Weite besitzen, die einmal nach der größeren oder geringeren Dehnbarkeit der Bläschen gemäß ihrer nächsten Umgebung, dann aber nach dem Maße der bei der Atmung in nächster Nähe angreifenden dehnenden Kräfte variiert.

Da die gleichen Gesetze für pathologische Zustände gelten, so ist damit das Zustandekommen des akuten komplementären („vikariierenden") Emphysems geklärt. Zunächst ist also das akute komplementäre Emphysem die Folge einer anderen Verteilung der Dehnungsgrößen: Weil einige Lungenbläschen sich verkleinert haben (Schrumpfungsherd) oder in ihrer inspiratorischen Vergrößerung gehemmt wurden (Atelektase), vergrößern sich andere Bläschen entsprechend, um den luftleeren Raum, welcher zu entstehen droht, auszufüllen. Erreicht diese Vergrößerung einen gewissen Grad, so werden die Bläschen akut emphysematös, das heißt sie werden blutarm und trocken und ihre Wände verdünnen sich erheblich. Die Scheidewände sind verstrichen, die schon in der normalen Lunge vorhandenen Alveolenporen erweitern sich, ja die Wände können sogar einreißen.

Man könnte noch daran denken, daß an dem Zustandekommen dieser Veränderungen die im emphysematösen Lungengewebe nie vermißten, durch die Blähung ohne weiteres bedingten akuten lokalen Zirkulationsstörungen beteiligt sind.

Nach allgemeinen Erfahrungen an elastischen Fasern hält es *Tendeloo* jedoch für unannehmbar, daß durch solche akute Zirkulationsstörungen die Federkraft der elastischen Fasern beeinträchtigt wird. Dann können aber die anatomischen Veränderungen der Lungenbläschen nur von der dehnenden Kraft herrühren, welche sich eben aus der physikalisch notwendigen anderen Verteilung der Dehnungsgrößen ergibt.

Man muß diesen klaren Ausführungen *Tendeloos* ohne weiteres soweit folgen, daß man nach diesen Überlegungen anerkennt, daß das komplementäre Emphysem neben atelektatischen Herden sogar ohne Atmung gedacht werden kann (statisches Emphysem), aber natürlich kann es respiratorisch verschlimmert werden.

Eine sehr kurz dauernde, wenn auch übermäßige Dehnung elastischer Gewebe läßt nun, solange sie gewisse weite Grenzen nicht überschreitet, wobei dann das Gewebe sogar einreißt, eine vollkommene Wiederherstellung der früheren anatomischen Verhältnisse zu. Langdauernde Dehnung dagegen bleibt bestehen und führt zur Atrophie des Gewebes, wie sie sich histologisch bei chronischem komplementärem Emphysem tatsächlich findet. Das chronische komplementäre Emphysem ist also Dehnungsatrophie. Da aber dieser durch komplementäre Dehnung verursachten Atrophie, wie schon erwähnt, genau die gleichen anatomischen Veränderungen des Lungengewebes zukommen, wie im allgemeinen dem chronisch-emphysematösen Gewebe, so ist damit zunächst wenigstens die Möglichkeit erwiesen, daß das chronische Emphysem ganz allgemein die Folge einer zu Atrophie führenden übermäßigen Dehnung ist. Damit ist jedoch die Frage noch nicht entschieden, ob diese Möglichkeit tatsächlich und immer zutrifft.

In einigen Fällen von anatomisch vollkommen typischem, also mit Atrophie des Lungengewebes einhergehendem Emphysem in Kinder-

lungen konnte *Tendeloo* den Dehnungsmodus nachweisen: So z. B. in einem Falle, wo durch chronische Auftreibung des Leibes infolge eines großen Ovarialtumors die untere Thoraxapertur stark erweitert und das Zwerchfell abgeflacht war. Da auch der Sitz des Emphysems in den caudalen Lungenpartien genau dem Angriffspunkt der dehnenden Kraft entsprach, so bestand hier kein Zweifel, daß das Primäre eine übermäßige Dehnung, das Sekundäre die Atrophie des Lungengewebes war.

Läßt sich denn aber mit der Deutung der anatomischen Veränderungen beim Emphysem als Dehnungsatrophie die Tatsache vereinigen, daß die elastischen Fasern beim Emphysem nach unseren heutigen histologischen Kenntnissen keine äußerlich merkbaren morphologischen Veränderungen erfahren haben? Man kann das ohne weiteres zugeben, da ja auch erschlaffte Kautschukfasern sich äußerlich von solchen mit gut erhaltener Elastizität nicht zu unterscheiden brauchen.

Die Befunde *Sudsukis, Tendeloos* und *Orsós,* nach denen das elastische Fasergerüst beim Emphysem keine tiefgreifenden Veränderungen erfahren hat, widersprechen also durchaus nicht der Annahme, daß die Atrophie des Lungengewebes beim Emphysem eine Dehnungsatrophie ist; sie sind dagegen schwer oder kaum, gar nicht in den Fällen mit besonders stark entwickeltem elastischem Fasergerüst, mit der Annahme einer primären Schwäche oder Hypoplasie der elastischen Fasern in Einklang zu bringen.

Es bedurfte nun nur noch des Beweises, daß die Lehre, nach welcher das Emphysem Dehnungsatrophie ist, verallgemeinert werden darf. *Tendeloo* sieht diesen Beweis für erbracht an, wenn sich für das genuine Emphysem im allgemeinen folgende Nachweise führen lassen: 1. Es muß eine entsprechende Dehnung stattgefunden haben. 2. Die dehnende Kraft muß derart gewesen sein, daß sie die Lunge zu erweitern vermochte, und daß sie eine übermäßige Dehnung herbeiführte, und endlich 3. der Sitz und die Ausdehnung des Emphysems müssen mit dem Angriffspunkte dieser Kraft übereinstimmen, während die außerhalb des Gebietes der dehnenden Kraft liegenden Lungenteile nicht emphysematös sein dürfen. Ohne diese Nachweise läßt der einfache Befund einer Atrophie keinen Schluß auf ihre Ursache zu.

Da der Begriff der übermäßigen Dehnung natürlich ein relativer ist, könnte hierfür ein strikter Beweis am wenigsten zu erbringen, dürfte aber auch am wenigsten erforderlich sein. Hier könnte schließlich auch einmal eine schwache Veranlagung des Lungengewebes disponierend gewirkt haben.

Daß bei Emphysematikern die Möglichkeit der Einwirkung einer die Lunge übermäßig dehnenden Kraft bestanden hat, läßt sich aus den Krankengeschichten oft nachweisen. Es fragt sich dann nur noch, ob Sitz und Ausdehnung des Emphysems mit dem Angriffsabschnitte der dehnenden Kraft übereinstimmt. In vorgeschrittenen Fällen ist das meist nicht mehr zu ermitteln, wohl aber nicht selten beim akuten Emphysem, weil hier die Krankengeschichte viel übersichtlicher ist.

Wenn übermäßige Dehnung alle Lungenbläschen in gleichem Maße träfe, so würde ein allgemeines diffuses Emphysem entstehen. In der Tat geschieht dies nur selten. Meist entwickelt sich das Emphysem nur in bestimmten Abschnitten, und zwar weil nach dem „Gesetz der beschränkten Ausgleichung“ eine örtliche, in beschränkten Lungenabschnitten angreifende dehnende Kraft sich nicht unabgeschwächt in alle Teile fortpflanzt,

ihre Wirkung vielmehr auf die Abschnitte beschränkt bleibt, wo die dehnende Kraft angreift. Daraus ergibt sich, daß wir in der Verteilung des Emphysems in der Lunge einen wichtigen Anhalt für die Erforschung des Angriffspunktes der dehnenden Ursache haben.

Das akute Emphysem kann sowohl durch übermäßige exspiratorische wie durch übermäßige inspiratorische Dehnung entstehen. Schon durch Experimente von *Marey, Bert* und *Cohnheim,* bei denen der Widerstand für die Inspiration oder Exspiration oder für beide erhöht wurde, läßt sich der Nachweis erbringen, daß durch solche Hindernisse eine Lungenblähung entstehen kann. Bei erhöhtem Widerstand für den exspiratorischen Luftstrom steigt der intrapulmonale Druck, und zwar infolge der exspiratorischen Verkleinerung der Lungenbläschen. Würde die Drucksteigerung zugleich in allen Lungenbläschen denselben Wert erreichen, so könnte sie demnach niemals Ursache der Vergrößerung (Dehnung) auch nur eines einzigen Bläschens sein. Das trifft aber nicht zu, denn bei der angestrengten Ausatmung wird nur die caudale Hälfte der Brusthöhle verkleinert, weil die Bauchmuskeln nicht weiter cranialwärts als in der Höhe der 6. oder 5. Rippe im Brustkasten angreifen. Entsprechend werden auch nur die caudalen Lungenabschnitte unmittelbar durch die Muskeln verkleinert. Infolgedessen erreicht der intrapulmonale Luftdruck in den caudalen Lungenbläschen einen höheren Wert als in den cranialen. Die cranialen Bläschen werden somit von den caudalen aufgeblasen (*Mendelsohn),* wenn die Bronchien nicht verlegt sind. Daraus folgt, daß eine exspiratorische Dehnung nur in cranialen, nie in caudalen Lungenbläschen entstehen kann.

Tendeloos pathologisch-anatomische und klinische Untersuchungen zeigen in übersichtlichen Fällen mit dieser Forderung tatsächlich vollkommene Übereinstimmung. Man muß bei der Analyse des einzelnen Falles nur beachten, daß nicht etwa während des Lebens neben der exspiratorischen gleichzeitig inspiratorische Dehnung stattgefunden hat.

Daß durch inspiratorische Dehnung überhaupt Emphysem entstehen kann, schließt *Tendeloo* aus einigen Beobachtungen von komplementärem Emphysem, wie auch aus der mitgeteilten Beobachtung von Emphysem bei einem Kinde mit Bauchgeschwulst. Hier kann von exspiratorischer Dehnung nicht die Rede, sein.

Ein rein inspiratorisches akutes Emphysem durch ungewöhnlich tiefe Einatmung ist im allgemeinen nicht so häufig wie ein rein exspiratorisches. Am häufigsten findet es sich bei Ertrunkenen, dann aber auch bei einer Verengung der Bronchien durch Bronchiolitis oder während eines Asthmaanfalles.

Praktisch handelt es sich viel häufiger um ein gemischtes Emphysem; so kann zu einem rein exspiratorischen allmählich ein inspiratorisches hinzutreten, wenn durch das exspiratorische Emphysem eine Erweiterung der cranialen Hälfte des Brustkastens erfolgt ist und diese zunehmende Erweiterung allmählich zu tiefer werdender Einatmung zwingt. In vielen Fällen läßt sich einstweilen ein genauer Einblick noch nicht gewinnen. Die Entwicklung des chronischen Emphysems ist in denjenigen Fällen, wo es durch häufige Wiederholung des akuten entsteht, leicht zu erklären.

Das chronische Emphysem kann sich aber auch ganz schleichend entwickeln. Eine vorausgehende übermäßige Dehnung ist hier in den

Krankengeschichten oft nicht nachweisbar und wir haben Grund genug anzunehmen, daß sie in zahlreichen solchen Fällen tatsächlich niemals stattgefunden hat. Es ist zu erwägen, ob die Entstehung der auch hier tatsächlich vorhandenen Dehnung und Atrophie des Lungengewebes in diesen Fällen anders erklärt werden muß.

Eine Schwächung der elastischen Fasern durch eine vorausgegangene Krankheit als Ursache einer veränderten Verteilung der Dehnungsgrößen ist klinisch nicht erwiesen. Man wird an der Richtigkeit dieser Behauptung um so weniger zweifeln, wenn man überlegt, daß es eine sehr tiefgreifende Krankheit sein müßte, welche die sehr widerstandsfähigen, mit äußerst geringem Stoffwechsel begabten elastischen Fasern ausgesprochen schädigen sollte. Eine solche Krankheit könnte der klinischen Beobachtung kaum entgehen. In den Krankengeschichten finden wir aber eine solche Krankheit nur ganz ausnahmsweise.

Man muß daher fragen, ob etwa die normale Dehnung des elastischen Fasergerüstes der Lunge, wie sie von der Geburt ab durch die normale Atmung bedingt wird, schon imstande sein könnte, dieselbe mechanische Schädigung des Lungengewebes zu bedingen wie eine unter krankhaften Verhältnissen erzeugte übermäßige Dehnung, das heißt also mit anderen Worten, ob es physikalisch möglich erscheint, daß die normale Atmung zum Verlust eines Teiles der Elastizität, zu einer „Abnutzung" des elastischen Fasergerüstes der Lunge führen kann.

Tendeloo hat versucht, sich an feinsten Kautschukstreifen ein Bild über die Abnutzung elastischer Fasern zu machen. Sie sind zwar mit lebenden elastischen Fasern nicht zu identifizieren, ihr physikalisches Verhalten gestattet aber sehr wohl einen Rückschluß auf dasjenige der elastischen Fasern. Wurden nun solche Kautschukfasern regelmäßig abwechselnd (durch einen Gasmotor) bis zu einem gewissen Grade gedehnt und entspannt, so zeigte sich nach einiger Zeit eine nachhaltige Verlängerung, und zwar um so eher, je stärker die Dehnung war; sie ging nach dem Aussetzen der abwechselnden Dehnung und Entspannung um so rascher wieder zurück, je geringer und seltener die Dehnung war. Die nachhaltige Verlängerung ist die Folge einer elastischen Nachwirkung, einer Verringerung der Elastizität.

Ein Vergleich der Verhältnisse dieses Experiments mit den bei der Atmung stattfindenden abwechselnden Spannungen und Entspannungen des elastischen Fasergerüstes der Lunge zeigt, daß deren Elastizität, wenn ihre elastischen Fasern sich genau wie Kautschuk verhielten, schon im frühen Lebensalter schwer geschädigt werden müßten. Emphysem würde dann bereits im frühen Lebensalter eine gewöhnliche Erscheinung sein müssen. Der Unterschied zwischen den Kautschukfasern und den elastischen Fasern der Lunge ist um so größer, wenn man bedenkt, daß die letzteren, abgesehen von der Atmung, schon bei der gewöhnlichen Mittellage der Lunge in einer fortwährenden ganz bedeutenden Spannung gehalten werden. Wenn *Tendeloo* seine Kautschukstreifen zwischen zwei Klammern einfach gedehnt hielt, so zeigte sich, daß schon bei einer Dehnung von 10% in kurzer Zeit, nämlich bereits innerhalb 24 Stunden, eine deutliche elastische Nachwirkung, das heißt eine die Dehnung überdauernde Verlängerung des Kautschukstreifens auftrat. Die elastische Nachwirkung wurde zwar durch Erholung vollkommen wieder ausgeglichen, der Kautschukstreifen ging völlig auf seine ursprüngliche

Länge zurück; dennoch hatte er seine ursprüngliche Federkraft nicht wieder erlangt. Denn dieselbe dehnende Kraft erzielte das zweitemal eine viel stärkere und rascher zunehmende Verlängerung als das erstemal. Es müssen also physikalische Veränderungen in der Substanz der Kautschukstreifen vor sich gegangen sein, auch ohne daß sich dieselben in einer dauernd nachbleibenden merkbaren Verlängerung kundgaben.

Eine elastische Nachwirkung ist aber auch an der lebenden Substanz des menschlichen Körpers wohlbekannt. *Tendeloo* erinnert an die Erschlaffung der Bauchwände bei Ascites oder bei Gravidität. Eine Erholung ist auch hier möglich, und zwar um so rascher und vollkommener, je geringer die Dehnung war und je kürzer sie dauerte. Wie dagegen eine Wiederholung der Dehnung die elastische Nachwirkung an menschlichen Geweben steigert, sieht man in augenfälliger Weise an den Bauchdecken nach wiederholten Graviditäten.

Läßt man den Vergleich zwischen den physikalischen Eigenschaften der elastischen Fasern der Lunge und den Kautschukstreifen im Prinzip gelten, so wird durch die geschilderten Versuche das Zustandekommen des Emphysems auch ohne übermäßige Dehnung, wie es beim senilen Emphysem die Regel ist, vollkommen erklärt. Nach welcher Zeit Emphysem durch periodische inspiratorische Dehnung notwendig auftreten muß, läßt sich natürlich nicht bestimmen. Wir wissen nur aus Erfahrung, daß die Zeit viel länger sein muß, als wenn die elastischen Fasern Kautschuk wären. Die Versuche zeigen aber, daß auch schon die fortwährende, von der Atmung unabhängige Dehnung schließlich zum Elastizitätsverlust und damit zum Emphysem führen muß. *Tendeloo* stellt daher den Satz auf, daß der Mensch, auch wenn er nie atmete und nie durch Muskelwirkung seine Lunge über die Mittellage vergrößerte, nach längerer Zeit ein „normales seniles“ Emphysem bekommen müßte. Das senile Emphysem wäre danach als die Folge einer unmerkbaren, ganz allmählich entstehenden und durch Summation anwachsenden statisch-inspiratorischen elastischen Nachwirkung aufzufassen. Infolgedessen vergrößern sich die Lungenbläschen und es tritt Dehnungsatrophie (Abnutzung) auf, welche man beim senilen Emphysem, entsprechend der normalerweise stärksten inspiratorischen Dehnung am frühesten und am deutlichsten in den sterno-parasternalen und lateral-caudalen Lungenabschnitten entwickelt findet.

Das „krankhafte Emphysem“, welches im Gegensatz zum senilen Emphysem mit seinem oft verringerten Lungenvolumen durch eine Erweiterung des gesamten Volumens der Lunge charakterisiert ist, läßt sich genau wie das senile erklären, nur mit dem Unterschiede, daß die Abnutzung beim krankhaften Emphysem durch eine übermäßige Dehnung von längerer Dauer oder vielfacher Wiederholung herbeigeführt wird. Wie diese Dehnung zustande kommen kann, wurde bei der Besprechung des akuten Emphysems erklärt. Allerdings muß man auch hier an die Möglichkeit einer von der Atmung unabhängigen Dehnung denken, wie sie die oben dargelegte *Freund*sche Theorie annimmt. Jedenfalls wird man deshalb die Möglichkeit der *Freund*schen Theorie nicht von der Hand weisen können.

Während *Freund* die Ursache für die Zunahme des Lungenvolumens in einer primären Erweiterung des Brustkastens, *Tendeloo* vorwiegend in

einer Abnutzung der Lungenelastizität und einer dadurch bedingten veränderten Verteilung der Dehnungsgrößen sieht, sind im folgenden zwei Theorien zu besprechen, welche die Entstehung des vergrößerten Volumens in einer von der physikalischen Beschaffenheit der den Brustkorb beziehungsweise die Lunge aufbauenden elastischen Substanz unabhängigen Weise deuten sollen.

Hofbauer konnte durch Untersuchungen mit *Holzknecht* am Röntgenschirm feststellen, daß jede gegen die Norm vertiefte Einatmung eine Blähung der Lunge zur Folge hat. Die Blähung erklärt sich daraus, daß bei Atemvertiefung, gleichgültig aus welchem Grunde sie auftritt, in den meisten Fällen die Exspiration nicht die gleiche Verstärkung erfährt wie die Inspiration. Ja, in vielen Fällen bleibt die Ausatmung so weit gegenüber der Einatmung zurück, daß die Exspirationsstellung des Zwerchfells in seiner tiefsten Lage noch immer höher steht als selbst die Inspirationsstellung bei normaler Atmung.

Hofbauer sucht die Erklärung seiner Beobachtung darin, daß die Inspiration durch willkürlich bewegte Muskeln besorgt wird, während die Exspiration bei der gewöhnlichen Atmungsweise ausschließlich unter dem Einflusse von elastischen, dem Willen nicht unterworfenen Kräften steht. Tritt nun das Bedürfnis vertiefter Atmung an den Organismus heran, so benutzt er zunächst die auf dem Wege des Willens am leichtesten durchführbare Methode, nämlich die Vertiefung der Inspiration. Soll nun die Exspiration wie gewöhnlich ausschließlich unter dem Einflusse der elastischen Kräfte vor sich gehen, so bedarf sie dazu bis zu ihrer Vollendung einer erheblich verlängerten Zeit. Diese pflegt bei Atemnot für die Exspiration nicht innegehalten zu werden. Die Inspiration beginnt bereits wieder, bevor die Exspiration vollendet ist.

Damit wäre jedoch noch nicht erklärt, daß eine derart durch vertiefte Inspiration geblähte Lunge auch nach Eröffnung des Thorax noch in ihrem Blähungszustande beharrt. Hier rekurriert *Hofbauer* auf die Theorie *Lichtheims*, daß die elastische Lunge nach ihrer Entfernung aus dem Thorax deshalb nicht vollkommen ihrer Elastizität zu folgen und total zu kollabieren vermag, weil sich die Wandungen der Bronchialverzweigungen innerhalb der aufgeblähten Lunge aneinanderlegen und somit den Luftaustritt verhindern. Mit dieser Vermutung stimmt auch die Tatsache gut überein, daß es selbst unter hohem Druck nicht gelingt, eine aufgeblähte Lunge über ein gewisses Maß hinaus zu entleeren. Auf Grund der geschilderten Beobachtungen und ferner der Tatsache, daß alle das Emphysem begünstigenden Zustände mit Atemnot verknüpft sind, stellt *Hofbauer* die Theorie auf, daß das Emphysem beziehungsweise die zum Emphysem führende Lungenblähung eine direkte Folge vertiefter Inspiration sei.

Diesem Gedankengang *Hofbauers* wurde von *Bönninger* der Einwurf gemacht, daß bei den Röntgenbeobachtungen, welche *Hofbauer* als Beweis für die Entstehung der Lungenblähung durch vertiefte Atmung anführt, ausschließlich normale Individuen eine willkürlich vertiefte Atmung ausführten. Nachträglich konnte *Hofbauer* jedoch an einem bewußtlosen Kranken mit *Cheyne-Stokes*scher Atmung zeigen, daß sich die gleichen Blähungszustände der Lunge auch bei unwillkürlich vertiefter Atmung entwickeln. Damit ist der Einwurf *Bönnigers* gegen den Gedankengang *Hofbauers* entkräftet.

Die Untersuchungen und Darlegungen *Hofbauers* bringen zweifellos viele bisher dunkle Punkte in der Pathogenese des Emphysems unserem Verständnis näher. Zu den Anschauungen *Tendeloos* stehen sie wohl kaum in Widerspruch, vermögen sie vielmehr in wichtigen Stücken zu ergänzen. Wenn *Tendeloo* auch nachgewiesen zu haben scheint, daß selbst ohne jede übermäßige Dehnung der Lunge eine Abnutzung ihres elastischen Fasergerüstes einfach durch die normale Atmung zustande kommen kann, wenn nur die Zeit dazu lang genug ist, so trifft das doch wohl im allgemeinen nur für die senile Form des Emphysems zu. Für das vorzeitig auftretende „pathologische" Emphysem ist eine übermäßige Dehnung der Alveolen unbedingtes Erfordernis, soweit man nicht auf die völlig hypothetische Hypoplasie des elastischen Stützgerüstes rekurrieren will. Die *Hofbauer*schen Untersuchungen haben uns eine Erklärung dafür geliefert, wie diese übermäßige Dehnung in den zahlreichen Fällen von sogenanntem genuinen Emphysem, wo die *Hoffmann*sche Forderung einer gegenüber der Inspiration erschwerten Exspiration offenbar nicht erfüllt ist, zustande zu kommen vermag. Hierher gehören alle diejenigen Fälle, wo nach kritischen Beobachtungen ein Emphysem nach ausschließlicher Verstärkung der Inspiration zur Entwicklung kommt. So vor allem das Emphysem bei den verschiedensten Formen von Herzinsuffizienz, bei Embolie eines Hauptastes der A. pulmonalis, beim Atmen irritierender oder erstickender Gase, bei den Angstzuständen Geisteskranker, kurz überall, wo zwar eine verstärkte Inspiration vorhanden ist, aber kein plausibler Grund für eine Exspirationserschwerung aufgefunden werden kann. —

Endlich wäre hier noch einer Theorie von *Bohr* über die Pathogenese des Lungenemphysems zu gedenken, welche ebenso wie die *Hofbauer*schen Darlegungen von Beobachtungen bei vertiefter Atmung ausgeht. *Bohr* bediente sich bei seinen Untersuchungen einer sehr sorgfältig durchgearbeiteten spirometrischen Methode.

Er konnte damit zeigen, daß unter allen Verhältnissen, welche die Anforderungen an die Lungenfunktion erhöhen, ein steigernder Einfluß auf die Größe der Mittelkapazität der Lunge zur Geltung kommt. Der Füllungsgrad der Lunge schwankt danach gleichsinnig mit der Schwankung des respiratorischen Stoffwechsels der Lunge, sie möge durch Ruhe oder Arbeit, durch steigende oder sinkende Außentemperatur hervorgerufen werden. Dieser Regel folgt die Mittelkapazität auch da, wo, unabhängig vom respiratorischen Stoffwechsel, durch Variation der äußeren Atmungsbedingungen wachsende Anforderungen an die Arbeit der Lunge gestellt werden, wie zum Beispiel beim Einatmen sauerstoffarmer oder kohlensäurereicher Luft.

Im Gegensatz zur Mittelkapazität, deren Größe sich nach *Bohrs* Untersuchungen automatisch auf ein bestimmtes Maß einstellt, ist die Vitalkapazität das Produkt einer willkürlich angestellten Probe. Da diese Probe äußerst kräftige Anspannung der Atemmuskulatur voraussetzt, so ist sie bis zu einem gewissen Grade von der Energie und Übung der Versuchsperson abhängig. Außerdem haben rein mechanische Verhältnisse auf die Vitalkapazität Einfluß, wie zum Beispiel der Übergang aus einer Körperstellung in die andere. Sieht man von den durch diese Verhältnisse bedingten Schwankungen ab, so treten nach *Bohr* weitere deutliche Schwankungen der Vitalkapazität, und zwar ausschließlich im Sinne einer Verminderung derselben, stets

dann auf, wenn außergewöhnlich große Anforderungen an die Lungentätigkeit des Individuums gestellt werden. Zur Erklärung dieser Beobachtung geht *Bohr* von der Überlegung aus, daß Verminderung der Vitalkapazität stets eine Vermehrung der Residualluft, nicht etwa das Bestehen einer verminderten Einatmungsfähigkeit bedeutet. Da sich nun als Ursache der Vermehrung der Residualluft weder eine Schwächung der exspiratorischen Muskeln noch ein mechanisches Hindernis der Ausatmung unter solchen Verhältnissen denken lasse, so müsse die Verminderung der Vitalkapazität einer Reflexhemmung auf die Exspiration ihre Entstehung verdanken. Da *Bohr* ferner gefunden zu haben meint, daß die Verminderung der Vitalkapazität stets nur dann auftritt, wenn gleichzeitig die Pulsfrequenz steigt, während sie ausbleibt, wo die Pulsfrequenz trotz starker Anforderungen an die „gasabsondernde Arbeit" der Lunge und trotz einer infolgedessen vermehrten Mittelkapazität unverändert bleibt, so schließt er daraus, daß der die Ausatmung hemmende Reflex durch eine Herzüberanstrengung ausgelöst wird.

Beide Veränderungen, die Vertiefung der Mittelkapazität wie die Vermehrung der Residualluft, sollen zweckmäßige Anpassungserscheinungen von seiten des Organismus darstellen.

Was zunächst die Bedeutung einer Änderung der Mittelkapazität anlangt, so ist sie zwar auch nach *Bohrs* Meinung ohne Bedeutung für den Grad der Lufterneuerung in den Alveolen. Sie wirke aber dadurch günstig bei Bewältigung einer größeren respiratorischen Leistung, daß sie zu einer Vergrößerung der respiratorischen Lungenoberfläche führe und außerdem eine Erleichterung der Blutzirkulation durch die Lungenkapillaren bedinge.

Die Nützlichkeit einer Vergrößerung der respiratorischen Oberfläche hält *Bohr* für ohne weiteres gegeben. Die Erleichterung der Blutzirkulation durch Vergrößerung der Mittelkapazität erklärt er auf doppelte Weise: 1. Die Verringerung des Druckes im Thoraxraum bedinge auch eine Abnahme des Druckes in den großen Venen und steigere dadurch deren Gefälle. 2. Durch die Dehnung der Alveolarsepten komme es zu einer Erweiterung der Lungenkapillaren und dadurch zu einer Verminderung des Widerstandes im kleinen Kreislauf. Der Zuwachs der Herzarbeit, welchen die Beförderung eines größeren Quantum Blutes während der Zeiteinheit bei vermehrter Arbeitsleistung verursacht, werde dadurch zum Teil kompensiert.

Meist dürfe man annehmen, daß die Vermehrung der Mittelkapazität gleichmäßig günstig auf die sekretorische Arbeit und auf die Zunahme der Blutströmung wirke, wenn auch in einzelnen Fällen die eine oder die andere Eigenschaft überwiegt.

Das Wesentliche ist, daß *Bohr* nach diesen Überlegungen die Änderung der Mittelkapazität als eine zweckmäßige Anpassung an die geänderten äußeren Umstände auffaßt.

Auf dieser Hypothese hat *Bohr* seine Lehre von der Pathogenese des Emphysems aufgebaut. Danach ist das Emphysem prinzipiell nichts anderes als eine Vermehrung der Residualluft, gleichgültig ob es sich um einen akuten und vorübergehenden oder um einen chronischen Zustand handelt.

Da sich nun akute Lungenblähung schon nach angestrengter Arbeit entwickeln kann, ohne daß man dieselbe mechanischen Hindernissen des

Luftwechsels noch Änderungen der Lungenelastizität zuschreiben könne, so müsse auch die Zunahme der Residualluft beim chronischen Emphysem genau wie bei der akuten Blähung durch rasch vorübergehende, stark anstrengende Muskelarbeit, in einer Reflexhemmung der Ausatmung gesucht werden, nur daß sie beim Emphysem nicht so rasch wieder abklingt. Damit soll aber aber auch dasjenige Emphysem, welches sich sekundär bei chronischer Bronchitis und anderen die Lunge schädigenden Krankheiten entwickelt, nicht als der unmittelbare Ausdruck der Erkrankung des Lungengewebes, sondern lediglich als eine reflektorische Einstellung auf Erleichterung der durch den Kapillarschwund und der durch die Minderwertigkeit des respiratorischen Apparates erschwerten Herzarbeit zu betrachten sein.

Man sieht ohne weiteres, daß diese Theorie *Bohrs* außerordentlich viele hypothetische Grundlagen hat. *Tendeloo* hat sich damit ausführlich beschäftigt. Er zeigt zunächst, daß es durchaus nicht als sicher gelten darf, daß die dauernde Vergrößerung des Lungenvolumens eine zweckmäßige Abweichung von der Norm sei. Die Größe der Sauerstoffaufnahme wird dadurch nicht begünstigt, da dieselbe fast ausschließlich durch die Größe der Hämoglobinoberfläche bedingt ist, welche in der Zeiteinheit mit Alveolarluft von normaler Zusammensetzung in genügend lange Berührung kommt. Nach Versuchen an Kautschukröhrchen weist *Tendeloo* nach, daß eine Erweiterung des Lungenvolums in dem Grade, wie sie bei Emphysem gewöhnlich vorkommt, die Lungenkapillaren wahrscheinlich nicht nur nicht erweitert, sondern sogar verengt. Damit würde auch durch die Lungenerweiterung die Strömung des hämoglobinhaltigen Blutes nicht, wie *Bohr* annimmt, begünstigt. Würde aber die Stromgeschwindigkeit in den Lungenkapillaren unter besonderen Verhältnissen durch die Volumenszunahme der Lunge doch begünstigt, so ließe sich auch daraus noch nicht mit Sicherheit schließen, daß dann der Gasaustausch in der Lunge gebessert werde. Denn wir müssen bedenken, daß das Hämoglobin zur Sättigung mit Sauerstoff eine gewisse Zeit mit der Luft in Berührung bleiben muß. Wo das Optimum der Stromgeschwindigkeit für diese Berührungsdauer liegt, wissen wir nicht. Die von *Bohr* angenommene Zweckmäßigkeit der Lungenerweiterung ist also eine Voraussetzung, nicht eine notwendige Schlußfolgerung.

Wie wir gesehen, sind noch nicht alle Fragen bezüglich der Pathogenese des Lungenemphysems völlig geklärt, wenn auch unsere Anschauungen durch die neueren Forschungen eine wesentliche Erweiterung erfahren haben.

In allen Fällen ist das Emphysem eine Lungendehnung, deren Zustandekommen auf verschiedene Weise möglich ist. Das Primäre ist dabei entweder eine Abnutzung der elastischen Elemente und Dehnung durch den normalen Gebrauch, wie beim senilen Emphysem *(Tendeloo)*, oder eine übermäßige respiratorische Dehnung des Lungengewebes, die ihrerseits durch exspiratorische Hindernisse oder auch durch vertiefte Einatmung und ungenügende Ausatmung ohne direkte exspiratorische Hindernisse entstehen kann *(Hofbauer)*. Endlich muß auch die Dehnung des Lungengewebes durch die Erweiterung der Brusthöhle infolge einer Erkrankung des Thoraxskeletts *(Freund)* als möglich und den klinischen und anatomischen Befunden nicht widersprechend bezeichnet werden.

Die Symptomatologie des Emphysems will ich hier ganz übergehen. Wesentlich Neues, was geeignet wäre, unsere bisherigen Anschauungen zu verändern, ist in den letzten Jahren nicht zutage gefördert worden. Dagegen sei noch kurz auf die Therapie eingegangen. Auch hier will ich nur das wesentlich Neue schildern.

Die *Freund*sche Theorie über die Pathogenese des Lungenemphysems hat verschiedene Kliniker veranlaßt, die nach *Freund* als Ursache der Lungenerweiterung anzunehmende starre Dilatation des Thorax chirurgisch in Angriff zu nehmen. Wird der starre Brustkorb wieder beweglich gemacht und dadurch die Möglichkeit geschaffen, daß der dauernde Inspirationszustand der Lunge aufgehoben wird, so sollte die Ursache der Lungenerweiterung beseitigt und damit wieder eine der normalen ähnliche Exspiration ermöglicht werden. Es existieren bereits eine ganze Anzahl von so behandelten Fällen in der Literatur. Die Operation wurde stets so ausgeführt, daß einseitig oder beiderseitig eine Durchschneidung der verknöcherten Rippenknorpel, meist verbunden mit Excision von Knorpelstücken, an den am meisten veränderten Rippen erfolgte. Der Erfolg war zunächst fast stets ein unbedingt guter. Die Atmung wurde meist sofort wesentlich erleichtert und in günstigen Fällen wurden vorher arbeitsunfähige Menschen wieder zu erheblichen Leistungen befähigt. Nicht so befriedigend war in allen Fällen der Dauererfolg, da es vorkam, daß der mobil gemachte Thorax nach einiger Zeit durch Verwachsung der getrennten Rippenenden wieder immobil wurde. Diese Schwierigkeit dürfte aber wohl durch eine geeignete Operationstechnik, wie sie zum Beispiel von *Seidel* und von *Friedrich* ausgebildet wurde, zu überwinden sein.

Natürlich hat man sich gefragt, ob diese unzweifelhaften, von allen Autoren bestätigten Operationserfolge ein Beweis für die Richtigkeit der *Freund*schen Theorie seien. Das kann man nicht zugeben. Es bestehen zweifellos auch noch andere Möglichkeiten. Überlegt man den Effekt, welchen die Sprengung des starr dilatierten Rippenringes am Thorax auf die Atmung ausübt, so wird man zwar zugeben können, und das scheinen auch einige klinische Erfahrungen zu bestätigen, daß danach eine Zusammenziehung der vorher überdehnten Lunge möglich ist. Es wird aber noch eine andere Folge eintreten müssen. Die Ausdehnung der einzelnen Lungenalveolen erfolgt bekanntlich nicht gleichmäßig. Vielmehr werden bestimmte Lungenabschnitte stärker, andere viel weniger bei der Inspiration gedehnt. Zu einem großen Teile hängen diese Differenzen, wie *Tendeloo* gezeigt hat, davon ab, daß bestimmte Abschnitte der äußeren Brustwand größere Exkursionen bei der Einatmung zu machen haben wie andere. Dort, wo die Lunge dem am stärksten bewegten Brustwandteil anliegt, wird die stärkste Dehnung erfolgen; dort muß sich auch bei einem starr dilatierten Thorax Emphysem am frühesten und am stärksten entwickeln. Daneben gibt es fast bei jedem chronischen Emphysem ausgedehnte Lungenabschnitte, in denen die Alveolen nicht oder nur wenig gedehnt sind. Hat man nun die starren Rippenknorpel durchtrennt, so ändert sich der Bewegungstypus des Brustkorbes in ganz unverkennbarer Weise. Dann werden aber auch andere Alveolen wie früher bei der Inspiration die stärkste Dehnung erfahren. Man kann sich also vorstellen, daß durch die *Freund*sche Operation Lungenabschnitte der Atmung zugänglich gemacht werden, die vorher nur sehr wenig geatmet, also auch

wenig abgenutzt beziehungsweise wenig gedehnt worden sind. Es erscheint mir sehr möglich, daß in dieser Nutzbarmachung noch nicht oder nur wenig emphysematöser, vorher gewissermaßen brach liegender Lungenabschnitte die Ursache des unzweifelhaften großen therapeutischen Effektes der *Freund*schen Operation zu suchen ist.

Trifft diese Anschauung zu, so wäre das von größter Bedeutung auch für die Indikationsstellung der *Freund*schen Operation; sie würde dann in allen Fällen von starrer Thoraxdilatation, ja vielleicht sogar bei den meisten Fällen von Lungenemphysem überhaupt einen Erfolg versprechen. Beruhte dagegen der Operationserfolg ausschließlich auf der Richtigkeit der *Freund*schen Theorie, so könnte man einen günstigen Effekt nur in denjenigen Fällen von Emphysem erwarten, bei welchen die starre Dilatation des Thorax tatsächlich das Primäre, die Erweiterung des Lungenvolumens das Sekundäre ist. Die Zukunft wird uns hier noch manchen Aufschluß geben müssen.

Hofbauer hat einen Weg gewiesen, auch ohne chirurgischen Eingriff eine bedeutende exspiratorische Volumensverkleinerung der Emphysemlunge zu erzielen. Er geht von folgender rein mechanischen Erwägung aus: Es leuchtet ohne weiteres ein, daß man an einer mit Ausführungsrohr versehenen Metallschale, die an ihrer breiten Öffnung durch eine elastische Membran verschlossen ist, eine Volumensverkleinerung leichter durch Eindrücken der elastischen Membran als durch Eindrücken der harten Kapselwand erzielen kann. Die Metallkapsel ist mit dem starren Thorax zu vergleichen, die elastische Membran mit dem Zwerchfell. Nun wird die Vertiefung der Ausatmung auch beim normalen Menschen durch Anspannung der Bauchmuskeln erzielt, welche die Baucheingeweide gegen das erschlaffte Zwerchfell treiben, während die Rippen trotz gut beweglicher Knorpel sich dem Zentrum des Brustkastens nicht nähern. Der gleiche Vorgang beim Hustenstoß beweist, daß dieses Verhalten allgemeine Gültigkeit hat; auch hierbei wird die Luftaustreibung nur dadurch bewerkstelligt, daß die Eingeweide durch Kontraktion der Bauchwände hoch hinauf in das Brustkasteninnere getrieben werden. *Hofbauer* glaubt daher in einer gymnastischen Übungsbehandlung des Emphysems die zweckmäßigste Therapie der Lungenerweiterung gefunden zu haben. Dieselbe unterscheidet sich nur von früheren ähnlichen Versuchen dadurch, daß er ausschließlich Wert auf eine bewußte Verstärkung der abdominalen auxiliären Ausatmung legt.

Durch bloße Belehrung läßt sich die von *Hofbauer* geforderte Gymnastik meist nicht ohne weiteres erlernen. Der Grund liegt darin, daß normalerweise bei ruhiger Ausatmung die Bauchmuskulatur eigentlich niemals als Hilfsmuskulatur benutzt wird. Für die unwillkürliche Atmung sind die Wege für die Willensimpulse der Bauchausatmung kaum gebahnt. *Hofbauer* hat daher einen Apparat konstruiert, welcher gestattet, die abdominale Ausatmung zunächst passiv herbeizuführen. Er besteht im wesentlichen in einem am Bauche angeschnallten Sack, in welchen als Druckmittel komprimierte Luft einströmt. Erst wenn auf diesem Wege der Patient den neuen von ihm geforderten Atmungsvorgang richtig begriffen und erlernt hat, kommen aktive Übungen der Bauchmuskulatur an die Reihe.

Als besonderen Vorteil dieser Form der Übungsbehandlung darf man mit *Hofbauer* ansehen, daß sie auch beim Vorhandensein ausgesprochener konsekutiver Herzveränderungen angezeigt ist, wo sich eine Operation verbietet. Sie bedeutet sogar eine Unterstützung der Herzarbeit, da die respiratorischen Druckschwankungen in der Brust und Bauchhöhle die Beförderung des Blutes von der Peripherie eher unterstützen (*Hofbauer*). Hängen doch die respiratorischen Blutdruckschwankungen nach *Schweinburg* überhaupt fast ausschließlich von der Zwerchfellbewegung ab.

Mit dem von *Hofbauer* angegebenen Atmungsapparat habe ich keine eigenen Erfahrungen. Aus der Literatur sind mir andere Aufgaben als diejenigen *Hofbauers* auch noch nicht bekannt. Wohl aber kann ich bestätigen, daß die von einem intelligenten Patienten ausgeführte zielbewußte aktive Bauchausatmung im Sinne *Hofbauers* bei Emphysem mit starr dilatiertem Thorax einen sehr erheblichen Nutzeffekt haben kann. Ich habe zum Beispiel gesehen, daß ein solcher Patient, selbst Arzt, unter ausschließlicher Anwendung dieser Therapie wieder ohne Beschwerden längere Strecken zu gehen vermochte und auch die Erscheinungen einer bereits bestehenden leichten Herzinsuffizienz wieder verlor.

Wir haben also auch in dem *Hofbauer*schen Verfahren eine Methode zur Behandlung des Lungenemphysems kennen gelernt, welche einen weiteren praktischen Ausbau wohl verdient.

Neuere Literatur über Emphysem: *Tendeloo*, Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten, 1902. — Derselbe, Dresdener Naturforscherversammlung 1907, I, pag. 260. — *A. Fraenkel*, Spezielle Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten. Berlin 1904. — *Hofbauer*, *Schmidt*sche Jahrbücher, 1904, pag. 284 i. ff. — Derselbe, Wiener med. Wochenschr., 1907, Nr. 45. — Derselbe, Zeitschr. f. Exp., 4, 1907, pag. 198. — Derselbe, Mitteilungen aus dem Laboratorium für radiologische Diagnostik und Therapie im k. k. allg. Krankenhaus in Wien, Jena 1907, Heft II. — *Hofbauer* und *Holzknecht*, Mitteilungen aus dem Laboratorium f. rad. Diagn. u. Ther. im k. k. allg. Krankenhaus in Wien, Jena 1907. — *Hofbauer*, Mitteilungen aus den Grenzgebieten, 18. Mai 1908, pag. 820. — Derselbe, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 51. — Derselbe, Wiener med. Wochenschr., 1908, Nr. 6. — Derselbe, Zeitschr. f. exp. Path., 1909, V, pag. 63. — *Orth*, Berliner klin. Wochenschr., 1905, Nr. 1. — *W. A. Freund*, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 48. — Derselbe, Über primäre Thoraxanomalien, speziell über die starre Dilatation des Thorax als Ursache eines Lungenemphysems. Berlin 1906. — *Orsos*, *Zieglers* Beiträge, 1907, XII, pag. 95. — *Bohr*, Naturforscherversammlung Dresden 1907, I, pag. 243. — Derselbe, Deutsches Archiv, 1907, 88, pag. 385. — *Stieda*, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 48. — *Bönniger*, Verhandlungen des 25. Kongresses für innere Medizin 1908, pag. 514. — *Friedrich*, Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 47, 48. — *Seidel*, Beiträge z. klin. Chirurgie, 1908, Heft 58. — *Wachsmann* und *Goodman*, Medical Record, 16. Mai 1908. — *Pässler* und *Seidel*, Münchener med. Wochenschr., 1907, pag. 1857.

---

13. VORLESUNG.

Die direkte Laryngo-Tracheo-Bronchoskopie.

Von

Carl v. Eicken,

Freiburg i. Br.

Meine Herren! Die direkten Untersuchungsmethoden der Luftwege dürfen wir mit gutem Recht zu den wichtigsten Errungenschaften der Medizin rechnen, die das Ende des vorigen Jahrhunderts aufzuweisen hat. Aller Skepsis zum Trotz haben sich die neuen Methoden kräftig entwickelt und gewinnen von Jahr zu Jahr an Bedeutung. Die Zeiten, wo man die Entfernung eines Fremdkörpers aus einem Zweige des Bronchialbaumes auf natürlichem Wege als ein Kunststück von unerhörter Kühnheit anstaunte, sind vorüber: Mit Recht darf man heute von jedem Laryngologen, der auf der Höhe sein will, verlangen, daß er mit den direkten Methoden vertraut ist; es sollte aber auch jeder praktische Arzt eine Vorstellung von diesen Methoden haben und wissen, was mit ihnen in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht erreicht werden kann.

Geschichtliche Bemerkungen.

Die erste Mitteilung über eine direkte Laryngoskopie verdanken wir *Toboldt,* der bei einer heiser gewordenen Sängerin, die sich unter keinen Umständen mit dem Kehlkopfspiegel untersuchen lassen wollte, das Kehlkopfinnere ohne weiteres sah, wenn die Patientin bei Rückbeugung des Kopfes die Zunge weit herausstreckte. Diese Beobachtung wurde als ein Kuriosum betrachtet, aber weitere Konsequenzen daraus nicht gezogen. Intensiver schon beschäftigte *Voltolini* die Frage der direkten Laryngoskopie; er fand, daß man bei stärkerem Spateldruck auf die Zunge gelegentlich bei Kindern die Spitzen des Aryknorpel sehen könne. Auch diese Mitteilung fiel der Vergessenheit anheim.

Aktuelles Interesse gewannen erst die Studien *Kirsteins,* der im Jahre 1895 nachwies, daß mit Hilfe von Röhren und Spateln größere oder kleinere Abschnitte des Larynx direkt zu inspizieren seien. Bei seinen ersten Versuchen lehnte sich *Kirstein* auf das engste an die Oesophagoskopie an. Er führte ein Rohr in die Speiseröhre und daneben ein kurzes Rohr in den cocainisierten Larynx ein. Um größere Gesichtsfelder zu erzielen, ging er dann zu muldenförmigen Spateln über, die einen kurzen Kastenaufsatz von verschiedener Höhe erhielten. Diese Aufsätze schienen notwendig, um genügen-

den Raum zwischen dem Spatel und den Schneidezähnen des Oberkiefers zu gewinnen. Wenn Sie derartige viel benutzte Aufsätze betrachten, so erkennen Sie eine ganze Reihe von kurzen, queren Eindrücken, die von den Schneidezähnen herrühren und die Zeugen dafür sind, daß die Untersuchung mit solchen Kastenspateln für die Patienten zum mindesten keine Annehmlichkeit bedeutete. Nun war durch *Reichert* nachgewiesen, daß man durch Druck auf die Zungenbasis die Epiglottis aufrichten kann. *Reichert* hatte für diesen Zweck ein besonderes Instrument, den nach ihm benannten „*Reichert*schen Zungenspatel", konstruiert. Indem *Kirstein* seinen bisher geraden Spatel vorne leicht krümmte, gelang es ihm, durch Druck vom Zungengrunde aus fast denselben Einblick in den Larynx zu gewinnen, wie mit dem geraden Spatel; daraus erwuchs der Vorteil, daß der Kastenaufsatz und das Cocain fortfallen konnten, da das Instrument seinen Angriffspunkt nicht mehr im Kehlkopfeingang, sondern auf der viel weniger empfindlichen Zungenbasis fand. Noch einige andere Modifikationen erwiesen sich als nützlich; die Muldenform des Spatels wurde aufgegeben, der Spatel an dem einzuführenden Ende auf eine längere Strecke gleichmäßig gekrümmt und vor allem das ganze Instrument wesentlich verschmälert. Über ein bestimmtes Breitenmaß konnte man nicht herunter gehen, da sich sonst die Weichteile der Zunge über dem Spatel vereinigten und den Blick in die Tiefe verlegten. Nach *Kirsteins* Berechnung konnte man mit seinem zuletzt konstruierten Instrument, dem „Universalspatel", bei 25% der Menschen fast den ganzen Larynx — die vordere Commissur allerdings nur in besonders günstigen Fällen —, bei 50% die hinteren Abschnitte des Kehlkopfes sehen, während bei den übrigen 25% die Methode versagte. Der direkten Laryngoskopie oder, wie *Kirstein* das Verfahren benannte, der „Autoskopie", waren anscheinend gewisse Grenzen gezogen.

Als wesentliche Fortschritte der neuen Methode gegenüber der Inspektion mit dem Kehlkopfspiegel ergaben sich folgende Punkte: 1. „Der Kehlkopf des Menschen kann in geeigneten Fällen in seiner natürlichen Lage auf einem wesentlich kürzeren Wege als mit dem Kehlkopfspiegel betrachtet und dem mit dem Kehlkopfspiegel nicht Vertrauten demonstriert werden. 2. Die hintere Larynxwand präsentiert sich in geringerer perspektivischer Verkürzung als bei der von *Killian* für diese Gegend angegebenen Betrachtungsweise (knieender Arzt, horizontal gestellter Spiegel, starke Beugung des Kopfes des Patienten nach vorn). 3. Der kindliche Larynx, der mit dem Kehlkopfspiegel nur ausnahmsweise sichtbar ist, kann in fast jedem Falle gesehen werden, zumal Kinder so gut wie immer autoskopierbar sind.

Kirsteins Mitteilungen und Demonstrationen erregten nicht geringes Aufsehen und doch fanden sie in Laryngologenkreisen kein rechtes Echo. Es wurde die Methode zwar an leicht autoskopierbaren Individuen vielerorts demonstriert und besprochen, über günstige Erfahrungen aber nur ganz selten berichtet. Dies dürfte teilweise darauf zu beziehen sein, daß die Autoskopie nur eine beschränkte Anwendbarkeit besaß, ferner aber, daß sie für die Patienten oft eine rechte Belästigung bedeutete, namentlich wenn man, wie *Kirstein* es wollte, auf das Cocain verzichtete.

Den bei weitem mächtigsten Impuls erfuhren die direkten Untersuchungsmethoden durch *Killians* Mitteilungen über die direkte Broncho-

skopie. *Killian* gelang es im Jahre 1897 zum erstenmal, auf natürlichem Wege ein Knochenstück mit Hilfe eines geraden Rohres aus dem rechten Bronchus eines Erwachsenen in lokaler Anästhesie zu entfernen. Diese Erfahrung veranlaßte ihn, systematisch zu erforschen, wie tief man überhaupt unter Kontrolle des Auges in die Luftwege vordringen könne. Bekannt war, daß *Pieniazek* mit Hilfe gerader Röhren, die bis zur Bifurkation vorgeschoben wurden, von der Tracheotomiewunde aus schon größere Abschnitte des rechten Bronchus, in besonders günstigen Fällen, wenn er mit dem Rohr die Tracheotomieöffnung nach links verdrängte, selbst schon die Bifurkation zwischen Unter- und Mittellappenbronchus gesehen hatte, während auf der linken Seite stets nur die mediale Circumferenz der ersten drei Bronchialringe zur Anschauung kam. Auf natürlichem Wege war auch *Rosenheim*, als er oesophagoskopieren wollte, einmal in die Luftröhre geraten und hatte die Bifurkation gesehen. *Kirstein*, der diese zufällige Erfahrung *Rosenheims* mitteilte, beschritt absichtlich denselben Weg, warnte aber dann mit Nachdruck vor diesen gefährlichen Tiefen. Tastender Weise mit abgebogenen Instrumenten waren *L. v. Schrötter, Landgraf, Seifert* und *Pieniazek* noch tiefer vorgedrungen. Man respektierte die zwischen den Bronchien und der Trachea bestehenden Winkel als konstante Größen und dachte gar nicht daran, den krummen Weg durch Einführung eines starren Rohres in die Bronchien gerade zu strecken.

Es ist das unumstrittene Verdienst *Killians*, dieses Wagnis zuerst ausgeführt zu haben, und zwar zeigte er, daß eine direkte Inspektion der beiderseitigen Bronchien und ihrer Hauptäste ohne jede Gefahr für die Bronchien selbst und ohne jede Schädigung der Lunge, des Herzens und der großen Gefäße sowohl von der Tracheotomieöffnung wie auf dem natürlichen Wege durch den Mund, den Larynx und die Trachea möglich sei. Ferner wurde durch zahlreiche Untersuchungen an der Klinik *Killians* der Beweis erbracht, daß die direkte Laryngo-Tracheo-Bronchoskopie eine allgemein anwendbare Methode ist und daß die von *Kirstein* aufgestellten Grade relativer Autoskopierbarkeit nicht zu Recht bestehen, wenn man statt der Spatel Röhren benutzt. Eine Erklärung hierfür ist leicht zu geben. Ein Rohr von bestimmtem Durchmesser dringt leichter als ein gleich breiter Spatel in die Zunge ein, weil die Masse der zu verdrängenden Weichteile wesentlich geringer ist; da wir eine Vereinigung der Weichteile der Zunge über ihm nicht zu fürchten brauchen, kann aber das Rohr wesentlich dünner sein als der grazilste Spatel *Kirsteins*; dadurch wird die Masse der verdrängten Weichteile noch weiter verringert. Der scheinbare Nachteil, daß bei Verwendung von Röhren der Larynx unempfindlich gemacht werden muß, wird zum Vorteil, weil ein cocainisierter Patient den Druck eines in den Larynx eingeführten Rohres viel weniger empfindet als den starken Druck des Spatels auf die nicht cocainisierte Zunge. Der einzige wirkliche Vorteil, den der Spatel vor dem Rohre voraus hat, ist der einer besseren Übersicht. Ebenso wie es uns aber bei der Rhinoscopia posterior mit einem kleinen Spiegel gelingt, durch Kombination der einzelnen Bilder uns eine Gesamtvorstellung des Nasenrachenraumes zu machen, lernen wir es auch, uns durch ein enges Rohr in den tieferen Luftwegen zurecht zu finden.

In früheren Jahren benützten wir je nach dem Alter des zu untersuchenden Individuums und je nach der Tiefe, die wir erreichen wollen, eine

große Reihe verschieden langer und dicker Rohre. Die Einführung eines Rohres durch den Kehlkopf — der technisch schwierigste Teil des Verfahrens — gestaltete sich um so mühevoller, je länger und dünner es war. Ich kann hier nicht auf die verschiedenen Maßnahmen eingehen, die die Erleichterung dieses Schrittes bezweckten, nur so viel sei gesagt, daß sich uns die Einführung eines dünnen langen Rohres durch ein vorn abgeschrägtes, kurzes, dickeres Rohr, den „Röhrenspatel" hindurch, mit dem wir bis zu den Stimmbändern vordrangen, als die bei weitem zweckmäßigste erwies. Wenn es galt, nur die Trachea zu inspizieren, so verwandten wir mit Vorliebe etwas längere Röhrenspatel, denn es zeigte sich, daß ein vorn abgeschrägtes Rohr viel leichter als ein grade abgeschnittenes die Glottis passiert, selbst wenn das Kaliber des Röhrenspatels das des graden Rohres übertrifft. Mußte man sehr tief in den Bronchialbaum vordringen, so kamen gelegentlich konisch sich verjüngende Verlängerungsrohre zur Verwendung, die wir durch die dickeren Röhren hindurchschoben.

Das neue bronchoskopische Instrumentarium.

Neuerdings hat *Brünings* (Assistent der *Killian*schen Klinik) alle diese Vorteile in technisch sehr vollendeter Weise bei der Konstruktion seiner bronchoskopischen Rohre vereinigt (Fig. 27). Ein solches Bronchoskop besteht aus 2 Teilen: dem Röhrenspatel und dem gefensterten Vorschieberohr, das mittelst einer an ihm befestigten Uhrfeder durch den Röhrenspatel hindurchgeschoben wird. Die Uhrfeder läuft in einer in der Wand des Spatels angebrachten Nute *(d)*. Auf dem Röhrenspatel und der Uhrfeder befindet sich zur Abmessung der Tiefe, bis zu der das Instrument vorgedrungen ist, eine Zentimeterskala. Eine Serie solcher Bronchoskope mit einem Durchmesser von 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 12 *mm* reicht für jedes Alter und jede Körpergröße aus, was eine wesentliche Vereinfachung des Instrumentariums bedeutet. Unter Umständen ist ein sich am Ende konisch verjüngendes Vorschieberohr zweckmäßig. Die *Brünings*schen Bronchoskope bieten aber noch einen weiteren Vorteil, den nämlich, daß wir dem Rohr jeweils die optimale Länge geben können, d. h. wir werden das Rohr nur gerade so lang machen, wie es jeder einzelne Fall erfordert. Da die Uhrfeder des Vorschieberohres sich aufrollt (Fig. 28), wird die Annäherung der Lichtquelle und des hinter ihr befindlichen Auges an das Rohr nicht behindert.

Auch das Zangeninstrumentarium hat *Brünings* vereinfacht durch die Konstruktion einer verlängerbaren Zange mit verschiedenen aufschraubbaren Ansätzen (Fig. 29). Als Ansätze dienen die Krallenzange *(a)*, ein sehr graziles Instrument, das sich namentlich bei der Extraktion von Knochen bewährt hat, die Bohnenzange *(b)* mit gefensterten Branchen, die Nadelzange *(c)*, deren Branchen rechtwinkelig zur Zangenachse abgebogen sind, die Hohlkörperzange *(d)*, die außen gerieft ist und sich spreizt, wenn das Rohr über den Zangenansatz geschoben wird, und schließlich die Doppellöffelzange *(e)*, die zu Probeexcisionen dient.

Von Extraktionsinstrumenten seien ferner noch genannt das Häkchen, mit dem man gelegentlich auch den Fremdkörpern eine zangengerechte Lage geben kann, die Spreizsonde (Fig. 30), für Hohlkörper, die aus einem Sondenknopf besteht, der in ein am Ende gespaltenes Rohr zurückgezogen wird, um das Rohrende zu spreizen, die Kragenknopfzange (Fig. 31), die

Fig. 27.

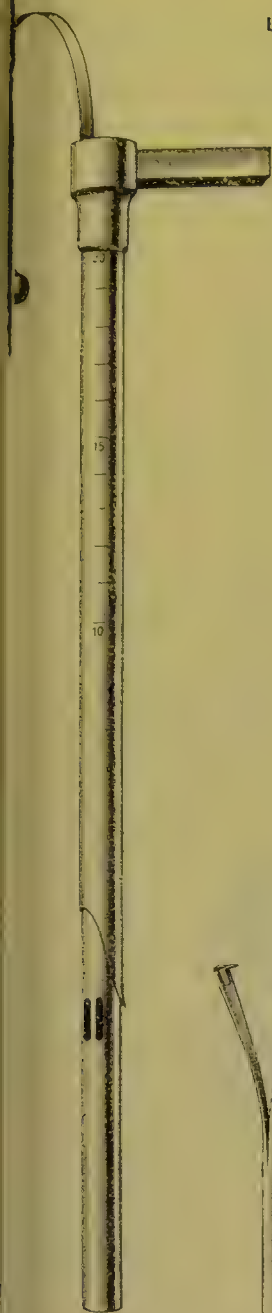
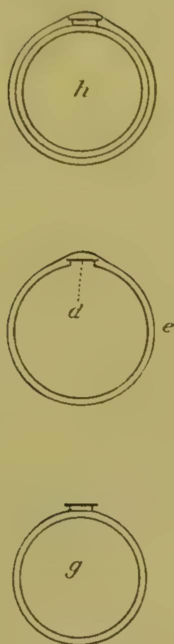



Fig. 28.

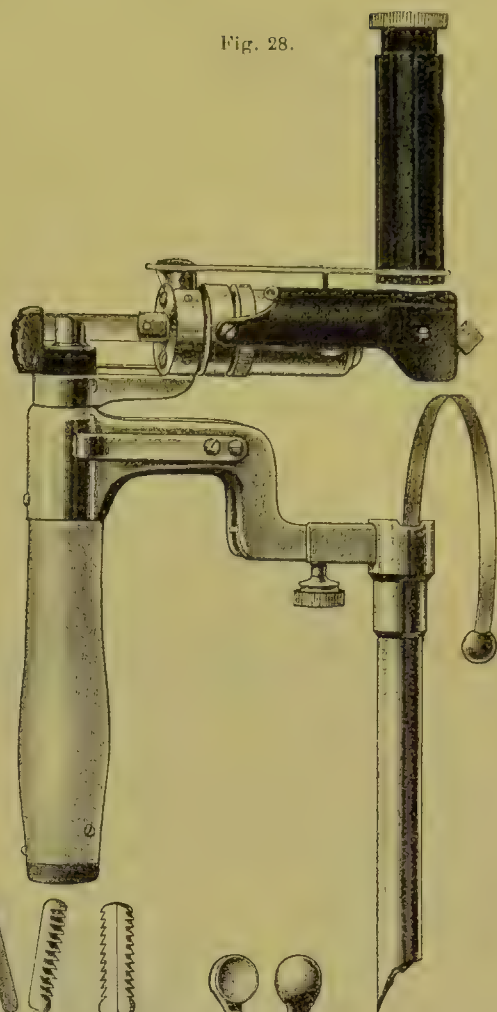
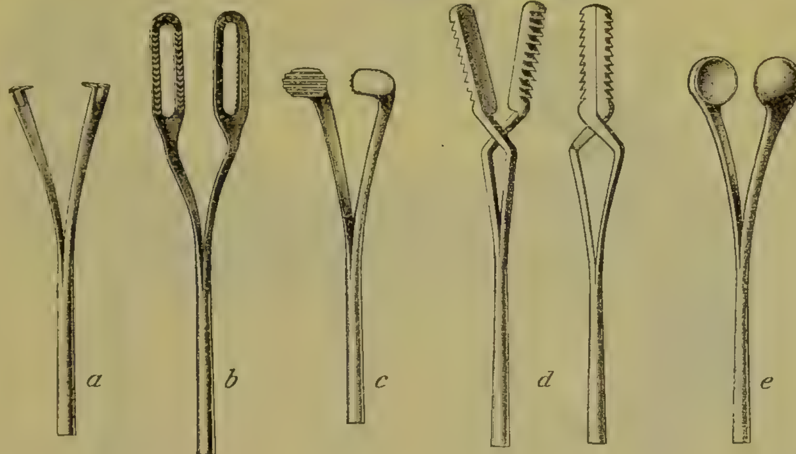
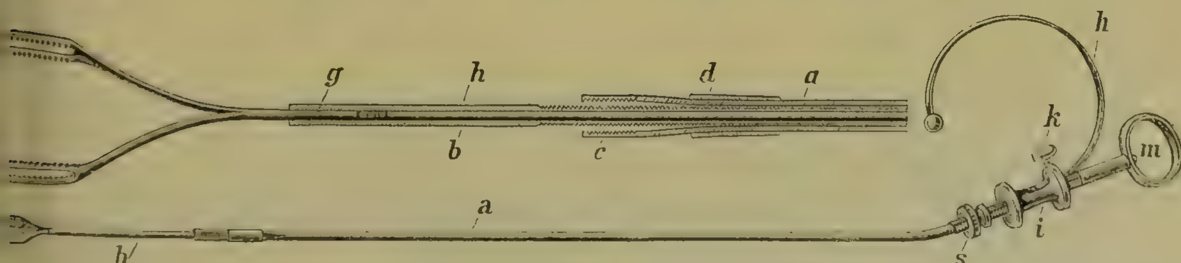


Fig. 29.





Das Außenrohr *a* und das Innenrohr *b* sind gegeneinander verschieblich. An seinem Ende *c* ist das Außenrohr innen gerieft und außen gespalten. Der Schieber *d* bewirkt die Fixierung der Rohre gegeneinander. Das Ansatzstück *g* ist auf den Stahlstab *h* aufgeschraubt, der in ein uhrfederförmiges Ende ausläuft. Die Stellschraube *k* an dem für den 2. und 3. Finger bestimmten Handgriff *i* fixiert die Feder. Der für den Daumen bestimmte Ring *m* steht in fester Verbindung mit dem Rohr *a*.

Drahtschlinge, schließlich der Elektromagnet, der in Form eines langen, drahtumwickelten Eisenstabes in das Bronchoskop eingeführt wird. Als Ansaugeapparat für die oft reichlich vorhandenen Sekretmassen dient ein dünnes Rohr, das wir in das Bronchoskop vorschieben und mit irgend einer Saugvorrichtung verbinden.

Von den zahlreichen Beleuchtungsvorrichtungen möchte ich die *Kirstein*sche Stirnlampe (Fig. 32) und den *Brünings*schen Beleuchtungsapparat (Fig. 33) als besonders geeignet bezeichnen. Beide haben den Vor-

Fig. 30.



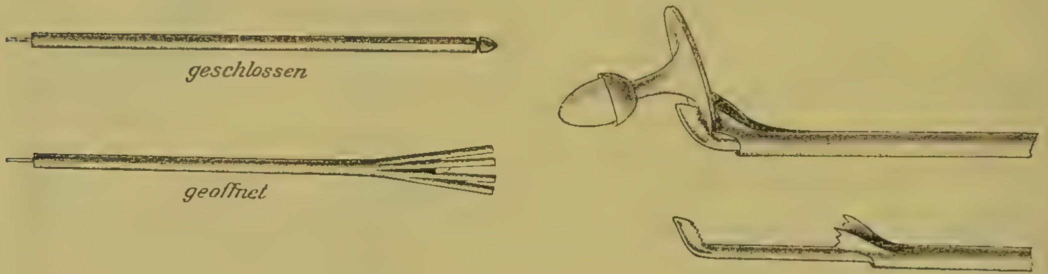
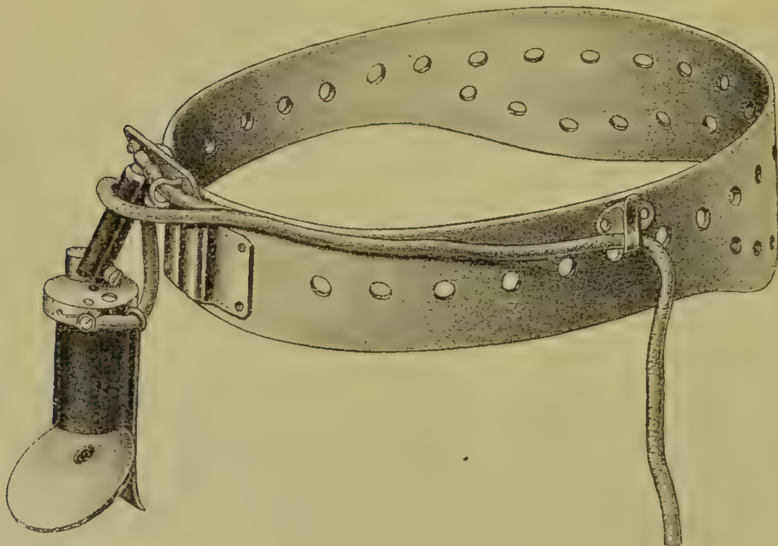


Fig. 31.

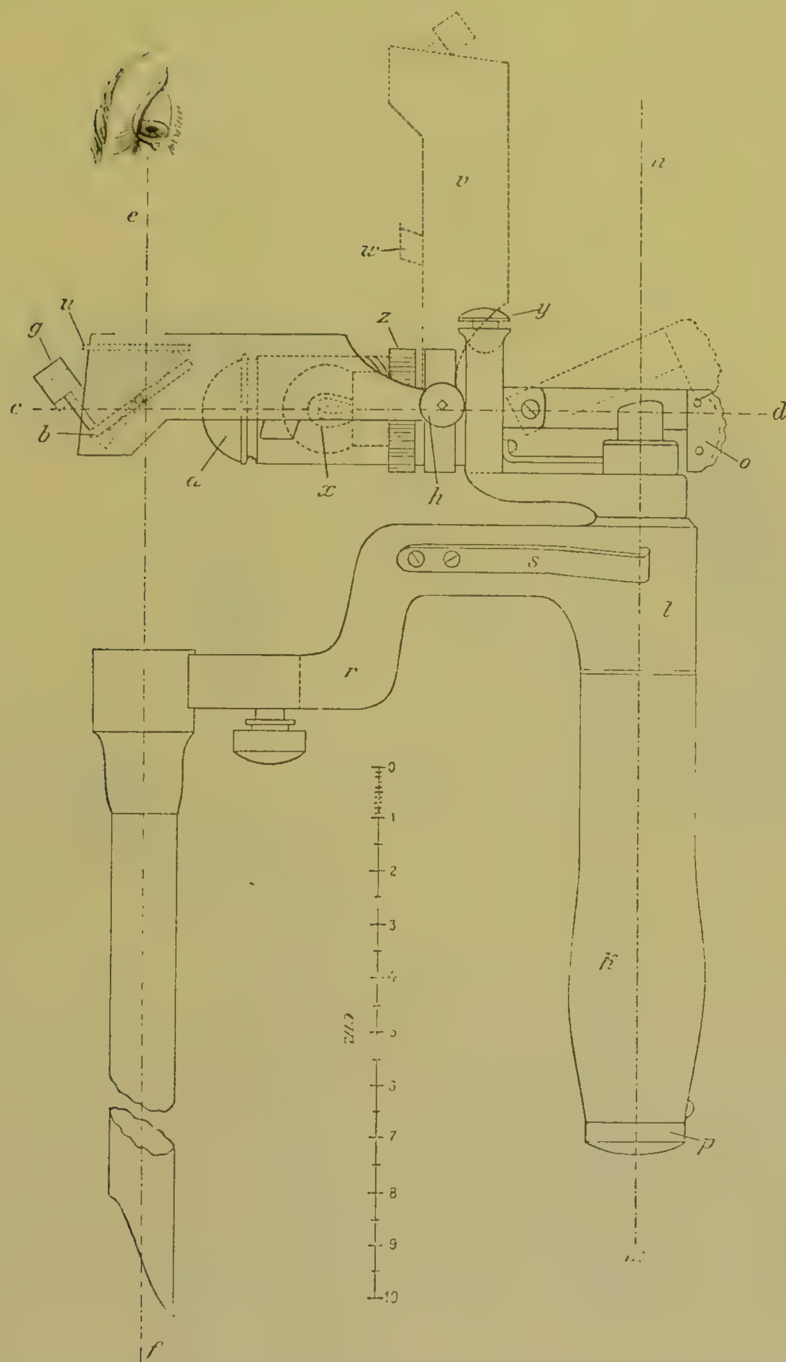
Fig. 32.



zug, ein fast parallelstrahliges Licht zu geben. Die *Kirstein*sche Stirnlampe ist durch ein doppeltes Kugelgelenk mit einem Stirnreif verbunden. Als Brenner benützt man die Dreifadenlampe von *Brünings,* die ein viel besseres Licht gibt als die alten Mignonlämpchen mit bogenförmigem Faden.

Der *Brünings*sche Handbeleuchtungsapparat, der auf dem Prinzip der *Kirstein*schen Lampe beruht, wird im Gegensatz zu dieser fest mit dem Rohr verbunden (Fig. 28) und eventuell mit einem Fernrohre armiert. Um die Lichtstrahlen völlig konaxial mit der Rohrachse zu machen, wird der Tubus und der an seinem Ende befindliche perforierte Spiegel durch

Fig. 33.



n m = Achse des Handgriffes; *c d* = Achse des Beleuchtungssystems; *e f* = Sehachse.
Vor die Dreifadenlampe *x* wird die Linse *a* geschalten, die das Licht sammelt und auf den zentral perforierten Spiegel *b* wirft; durch den Zahnring *z* wird die Linse von der Lichtquelle entfernt bezw. ihr genähert. Der Spiegel ist durch die Stellschrauben *g* und *h* in den Achsen *c d* und *e f* beweglich und kann bei Beschmutzung in die Stellung *u* gebracht werden. Der Griff *k* ist in die Hülse *l* des Rohrträgers *r* drehbar eingeschliffen. Die Feder *s* bewirkt beim Zurückdrehen des Griffes das selbständige Einschnappen in die Normallage. Die Steckdose *p* dient zum Anschalten des Kabels. Der Kontakt *o* kann in die Höhe geklappt und dadurch das Licht ausgeschaltet werden. Das Fernrohr wird mit seinem Ansatz bei *y* aufgesteckt.

Schraubvorrichtungen bewegt und in der gewünschten Richtung eingestellt. Um eine Beschmutzung des Spiegels durch ausgehustetes Sekret zu ver-

meiden, läßt sich der Handgriff gegen das Verbindungsstück mit dem Rohr nach rechts und links verschieben, wodurch das Rohrlumen frei wird (cf. Fig. 34). Durch leichten Druck springt das Beleuchtungsinstrument wieder in die ursprüngliche Lage. Sollte eine Beschmutzung des Spiegels erfolgt sein, so kann der Tubus mit dem Spiegel nach oben geklappt, der Spiegel gereinigt und durch Zurückklappen wieder in die alte Lage gebracht werden. Die Drehbarkeit des Beleuchtungssystems gegen den Handgriff ermöglicht die Einführung von Vorschieberohren und Instrumenten

Fig. 34.

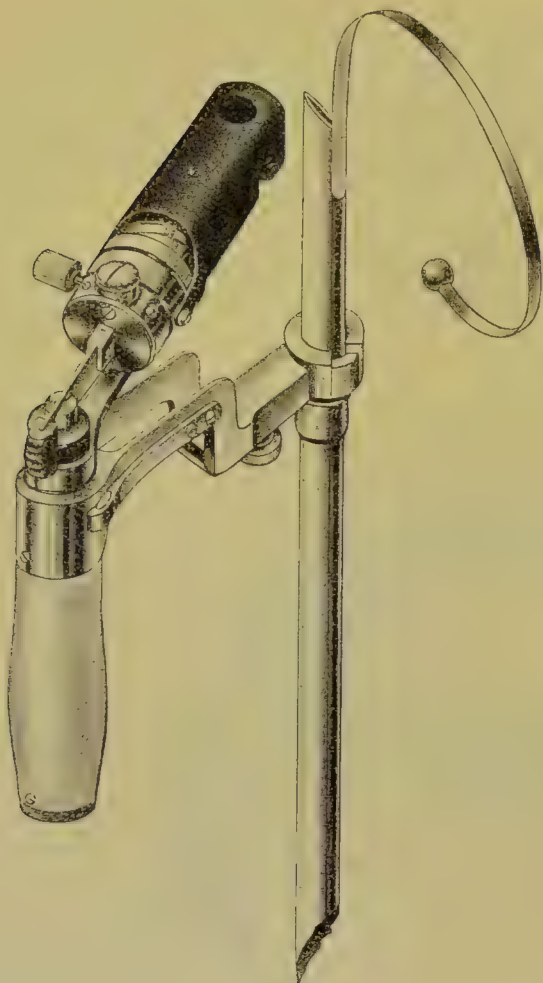
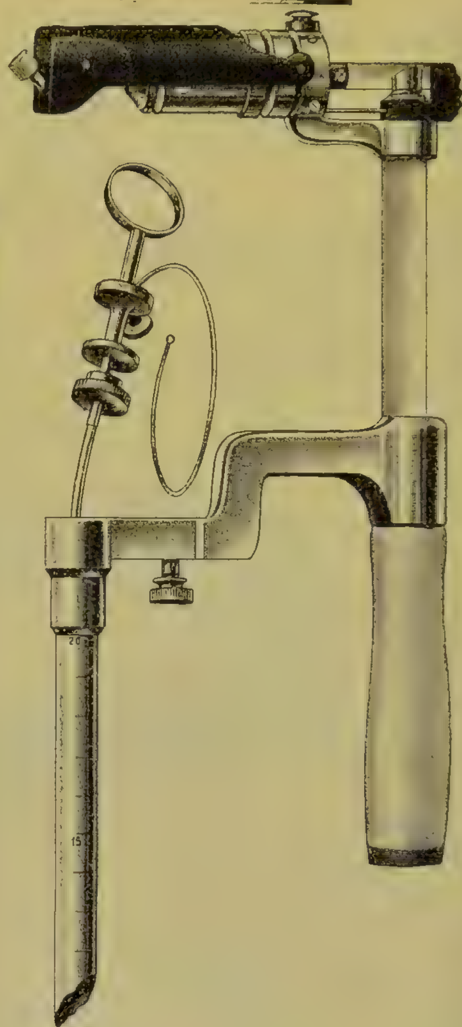


Fig. 35.



(Fig. 34). Um bei Manipulationen in den Luftwegen genügende Bewegungsfreiheit für die Zangen und Pumpenrohre zu gewinnen, läßt sich das Beleuchtungssystem etwa 10 *cm* weit aus dem Handgriff herausziehen (Fig. 35). Ein nennenswerter Lichtverlust tritt dabei nicht ein.

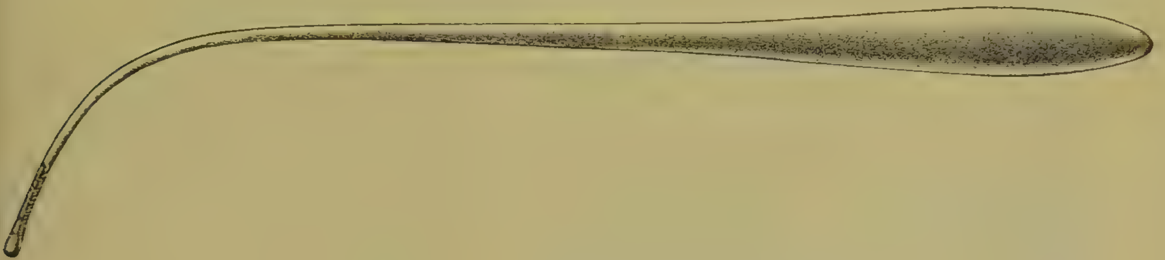
Die äußerst sinnreich konstruierte *Brünings*sche Handlampe enthebt den Anfänger aller Beleuchtungsschwierigkeiten und leistet auch dem erfahrenen Bronchoskopiker namentlich zu Demonstrationszwecken große Dienste; wer aber mit der *Kirstein*schen Lampe vertraut ist, kann mit diesem wesentlich einfacheren Instrument ebenso gute Beleuchtung erzielen.

Ich persönlich ziehe die *Kirstein*sche Lampe ganz besonders in den Fällen vor, wo wir mit massenhaftem Sekret im Bronchialbaum zu kämpfen haben. Man ist durch kein Instrument in der Nähe der Rohrmündung behindert und kann sich mit der Lampe, ohne die Beleuchtung des Rohres ganz aufzugeben, so weit entfernen, daß die Gefahr der Verunreinigung des Spiegels sich auf ein Minimum reduziert.

Technische Anleitungen.

Die Technik der direkten Untersuchungsmethoden lernt man am besten in einem besonderen Kurs. Da mancher unter Ihnen, meine Herren, nicht in der Lage sein wird, an einem solchen Kurs teilzunehmen, möchte ich die Hauptpunkte, auf die es ankommt, hier kurz schildern. Ehe Sie Ihre ersten Versuche am Lebenden anstellen, rate ich Ihnen, einige Vorstudien am Phantom zu machen. Das denkbar einfachste Phantom ist ein Stück Gummischlauch. Stecken Sie das Bronchoskop in den Gummischlauch und lassen Sie sich der Reihe nach eine Serie von Gebilden in das andere Ende des Schlauches einführen und den Schlauch mit einem Korkstöpsel verschließen. Zweckmäßigerweise wählen Sie solche Dinge, die wir als Fremdkörper der Bronchien anzutreffen pflegen, etwa eine Bohne, einen Sonnenblumensamen, Steinchen und Knochenfragmente

Fig. 36.



verschiedener Art, eine Kaffeebohne, einen Zahn, eine Schraube, eine Nadel mit Glasknopf, einen Nagel, eine Heftklammer, eine Bleistifthülse, ein Stück Trachealkanüle, eine Kleiderhafte, einen Kragenknopf und ähnliches. Sie werden staunen, wie ganz anders sich diese Gebilde im Rohr bei einseitiger Beleuchtung dem Auge darstellen und bei manchen dürfte es Ihnen nicht ganz leicht fallen, eine richtige Diagnose zu stellen. Auf diese Weise machen Sie sich mit der Beleuchtungstechnik vertraut und üben das Auge gleichzeitig in vorzüglicher Weise auf das endoskopische Sehen und auf das Schätzen von Tiefenabständen.

Die nächsten Versuche rate ich an tracheotomierten Erwachsenen anzustellen. Der Untersuchung ist eine Pinselung der Trachea und Bronchien mit 10% Cocain vorauszuschicken, dem mit Vorteil etwas Adrenalin, Suprarenin oder ein ähnliches Nebennierenpräparat zugesetzt wird. Für diesen Zweck eignen sich namentlich biegsame Kehlkopfsonden (Fig. 36), deren Endteil gerauht ist und die mit Watte fest umwickelt werden. Die Sonde streckt man fast gerade und kann dann, je nachdem der Sondenknopf nach rechts oder links gerichtet wird, tief in den rechten und linken Bronchus vordringen.

Nach einigen Pinselungen, zu denen wiederholt der gleiche Pinsel gebraucht wird, reagiert der Patient nicht mehr mit Hustenstößen. Jetzt ist der Zeitpunkt für die Einführung des Rohres gekommen, das mit Paraffinum liquidum zu bestreichen ist, um es schlüpfrig zu machen, und erwärmt sein soll, damit sich in ihm keine Nebel bilden. Stets ist darauf zu achten, daß Sie eine Strecke weit offenes Lumen vor sich haben und daß sich das Rohrende nicht hier und dort an der Trachealwand anstemmt. Sie erkennen in der Trachea eine Reihe von Ringen und in den hinteren Abschnitten die Pars membranacea, weiter abwärts fallen Ihnen regelmäßige pulsatorische Erschütterungen der linken Trachealwand auf, die vom Aortenbogen herrühren. Die Auffindung des Bifurkationsspornes, der deutliche pulsatorische Erschütterungen aufweist und bei forcierten tiefen Inspirationen eine Bewegung nach vorn und oben beschreibt, gelingt meist leicht. Manchmal aber liegt er so weit links, daß der Anfänger, ohne es recht zu wissen, in den fast in der gleichen Richtung wie die Trachea verlaufenden rechten Bronchus eindringt und nun in der Tiefe vergeblich nach der Bifurkation sucht.

Wir können uns vor diesem Fehler schützen, wenn wir aufmerksam die Ringe an der linken Trachealwand verfolgen und das Rohr ganz leicht nach links andrängen. Üben wir mit dem Rohre, das bis zur Bifurkation gesenkt ist, einen Zug in der Höhe der Tracheotomiewunde nach links aus und richten gleichzeitig das eingeführte Rohrende nach rechts, so daß seine Achse von links oben nach rechts unten verläuft, so können wir, ohne das Rohr weiter nach abwärts zu führen, meist einen größeren Teil des rechten Hauptbronchus, nicht selten die kleine Bifurkation zwischen Mittel- und Unterlappenbronchus erkennen. Gibt man dem Rohr eine entgegengesetzte Richtung, bei der die Rohrachse von rechts oben nach links unten gerichtet ist, so kommt der Abgang des linken Hauptbronchus und die mediale Zirkumferenz mehrerer Bronchialringe zur Anschauung. Bei diesen Bewegungen sowie bei der Einführung der Röhren in die Bronchien selbst lassen wir den Kopf des Patienten nach derselben Seite drehen, nach der wir sehen wollen. Kommt auf der rechten Seite die Bifurkation des Unterlappen- und Mittellappenbronchus nicht gleich zum Vorschein, so müssen wir das Rohr nur einige Zentimeter tiefer in den Bronchus vorschieben, um sie als einen von rechts vorn außen nach links hinten innen verlaufenden spitzen Sporn zu erkennen. Führen wir das Rohr bis an die Bifurkation heran, so kommen weitere Bifurkationen im Unterlappen- und Mittellappenbronchus zur Anschauung, sobald wir mit dem Rohrende unter Anwendung leichten Druckes drehende Bewegungen ausführen. Unter günstigen Verhältnissen lassen sich namentlich im Unterlappenbronchus noch weitere Bifurkationen einstellen.

Bei diesem allmählichen Vorschreiten in die Tiefe fällt nun auf, daß wir ziemlich dicke Rohre ohne jede Mühe bis zu dem Punkte vorschieben können, wo sich der Mittellappenbronchus abgabelt. Hier tritt erst eine deutliche Verengerung des Kalibers der Bronchien ein, und zwar ist der Mittellappenbronchus merklich kleiner als der des Unterlappens. Will man das Rohr in die Bronchialzweige selbst hineinführen, so wird meist ein konisch sich verjüngendes Vorschieberohr notwendig. An den weiteren Bifurkationen findet auch dieses einen Halt, weil jetzt das Lumen der Bronchien sich hochgradig verengt. In diese kleinen Bronchien dringt zwar

das Auge noch eine Strecke weit ein, für das Rohr werden sie zu eng. Nur ganz dünne Instrumente, wie sehr grazile Zangen und Sonden, vermögen sie noch zu passieren.

Ganz besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, um den Abgang des Oberlappenbronchus aufzufinden. Man muß hierzu, unmittelbar nachdem man die Hauptbifurkation gesehen hat, das Rohr nach rechts außen richten und nun ganz langsam eine kurze Strecke weit vorgehen. Dann sieht man schon in einer Entfernung von 1—$1^{1}/_{2}$ *cm* von der Bifurkation eine Unterbrechung der Bronchialringzeichnung, man blickt scheinbar in einen Recessus hinein und erkennt den fast rechtwinkligen, plumpen First der Bifurkation zwischen Oberlappen- und Stammbronchus. Auch in den Oberlappenbronchus selbst kann man ein Rohr einführen und sogar eine weitere Bifurkation erkennen, doch werden wir nur selten in die Lage kommen, diese Untersuchung ausführen zu müssen, die schon recht starken Druck erfordert.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse auf der linken Seite. Es ist Ihnen ja bekannt, daß der linke Bronchus ein kleineres Lumen besitzt als der rechte, daß er ferner in einem viel steileren Winkel von der Trachea abzweigt als jener. Auf der linken Seite ist die Gefahr, mit dem Rohrende auf die mediale Zirkumferenz des Bronchus zu drücken, viel größer, und mein Rat, mit der Einführung des Rohres nicht weiter zu schreiten, ehe man nicht offenes Lumen vor sich sieht, noch mehr am Platz. Der Druck, den die Verdrängung des linken Bronchus erfordert, ist zuweilen, namentlich bei kräftigen erwachsenen Männern, ziemlich groß und der Anfänger scheut sich, die laterale Bronchialwand, durch die das Instrument und die es führende Hand in deutliche pulsatorische Erschütterungen gerät, genügend bei Seite zu drängen. Bedenken Sie aber, daß die Gefahr einer Schädigung der Bronchialwand viel geringer ist, wenn das Rohr konaxial zum Bronchus eingeführt wird, als wenn es schabend auf der medialen Wand entlang fährt. In einem Abstand von 4—5 *cm* sehen Sie nun, wie sich der linke Bronchus scheinbar in drei Äste auflöst, die durch zwei fast in gleicher Tiefe gelegene Bifurkationen getrennt sind. In Wirklichkeit haben Sie die Auflösung des Unterlappenbronchus in seine drei Ästen vor sich, in denen Sie nur ausnahmsweise weitere Bifurkationen zu erkennen vermögen. Der Abgang des Oberlappens wird gefunden, wenn wir das Rohr eine ganz kurze Strecke von den Bifurkationen des Unterlappens zurückziehen und es gleichzeitig etwas nach vorn außen andrängen. Die Einführung eines Rohres in den linken Oberlappenbronchus ist mit ziemlich kräftigem Druck ebenfalls möglich.

Wenn Sie nun das Rohr bis zur Bifurkation zurückziehen und den Patienten tief atmen lassen, so werden Sie kaum den Eindruck gewinnen, daß der rechte und linke Bronchus beim In- und Exspirium sein Kaliber deutlich verändert. Lassen Sie dagegen den Patienten husten, so sehen Sie, daß nicht nur die Bronchien, sondern auch die Trachea deutlich enger wird. Noch viel auffallender ist die Differenz, wenn entzündliche Schleimhautschwellung besteht. Ganz besonders gilt das bei kleinen Kindern; hier sieht man gelegentlich, daß nur im Inspirium das Bronchiallumen einen Augenblick klafft, um bei dem lang gezogenen Exspirium fast völlig verlegt zu sein.

Zur Einübung auf die direkte Laryngoskopie und die obere direkte Tracheo-Bronchoskopie bedarf es einer besonders geeigneten Untersuchungs-

person; am besten wählt man unter mageren, älteren Leuten, die nicht an Katarrhen leiden, wenig reizbar sind, bei denen sich der Zungengrund leicht verdrängen läßt und die womöglich keine Zähne mehr im Oberkiefer besitzen. Zur direkten Laryngoskopie cocainisieren wir mit einer 20%igen Lösung den Zungengrund, die Epiglottis, die aryepiglottischen Falten, den Kehlkopfeingang, danach die Stimmbänder, den subglottischen Raum und den oberen Abschnitt der Trachea. Ist Reflexlosigkeit erreicht, so wird der Röhrenspatel eingeführt. Der Patient sitzt dabei auf einem niederen Schemel und hält den Kopf leicht nach hinten gebeugt. Man hält sich zunächst an die Mitte der Zunge und übt einen mäßigen Druck auf die Zungenbasis aus. Um die Einführung des Rohres recht stetig vorzunehmen, empfehle ich, mit dem Endglied des Zeigefingers der linken Hand in der Gegend des Zungengrundes das Rohr zu umgreifen. Wir werden dann bald der Vorderfläche der Epiglottis ansichtig. Jetzt kommt es darauf an, das Rohr hinter die Epiglottis zu bringen und es nur so tief einzuführen, daß gerade ihr freier Teil gefaßt wird. In dem Streben, möglichst bald den Larynx zu sehen, dringt man gar zu leicht in den Hypopharynx und in den Oesophagus ein. Haben wir die Spitze der Epiglottis, die übrigens sehr leicht wieder entschlüpft, mit dem Rohr nach vorn gedrängt, so nähern wir die Rohrachse, die bisher nach hinten unten stand, mit leichtem Druck der Senkrechten und erkennen jetzt der Reihe nach die Arygegend, die hinteren Teile der Stimmbänder, schließlich den ganzen Larynxeingang. Erst jetzt ist der Moment gekommen, in dem man das Rohrende bis zu den Stimmbändern senken darf.

Die Passage der Glottis geschieht am besten in der Weise, daß man den Schnabel des Röhrenspatels der hinteren Commissur nähert, den Patienten auffordert, recht tief zu atmen und nun in der weit klaffenden, hinteren Commissur den Röhrenspatel langsam einschiebt. Durch sanften Druck nach vorn gewinnt man soviel Platz, daß das ganze Rohr in den subglottischen Raum geführt werden kann. Hält der Patient den Kopf richtig, so überblicken wir nunmehr einen größeren Abschnitt der Trachea. Viele Patienten neigen dazu, den Kopf allzu weit nach hinten zu beugen, dadurch entsteht eine Skoliose der Halswirbelsäule nach vorn und man blickt auf die hintere Trachealwand. Diese fehlerhafte Stellung muß ausgeglichen werden, ehe wir den Röhrenspatel tiefer einführen. Treten nun bei Berührung der tieferen Trachealabschnitte Hustenstöße auf, so muß mittelst gerader Watteträger, die man bis zur Bifurkation und darüber hinaus einführt, cocainisiert werden. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß es bei einiger Übung gelingt, mit gerade gestreckten Kehlkopfsonden nicht nur die oberen Trachealabschnitte, sondern auch die tieferen Teile und die Eingänge beider Bronchien ohne Zuhilfenahme des Rohres gleich im Anschluß an die Cocainisierung des Kehlkopfes zu anästhesieren. Die weitere Einführung der Rohre hat in derselben Weise zu geschehen, wie Sie das bei der unteren Bronchoskopie sahen, nur tun wir gut, das Rohr bei der Inspektion des rechten Bronchus in den linken Mundwinkel zu drängen, wobei der Patient den Kopf nach links dreht und umgekehrt bei Einführung des Rohres in den linken Bronchus.

Es gehört Übung, recht viel Übung sogar dazu, um in *jedem* Falle mit der *oberen* Bronchoskopie zustande zu kommen, und es ist nur allzu verständlich, daß viele Ärzte mangels genügender technischer Vor-

bildung an der oberen Bronchoskopie gescheitert sind und zu der Tracheotomie und unteren Bronchoskopie auch in solchen Fällen Zuflucht nehmen mußten, in denen ein gewandter Bronchoskopiker ohne dieses Hilfsmittel das Ziel bequem von oben erreicht hätte. Es wird Ihnen deshalb nicht unerwünscht sein, wenn ich Sie auf eine Reihe von Hilfsmitteln aufmerksam mache, durch die man sich die obere Bronchoskopie erleichtern kann.

Was zunächst die Erwachsenen betrifft, so ist es, um den rechten Bronchus zu inspizieren, bei stark entwickeltem und vollständigem Gebiß des Oberkiefers empfehlenswert, stets vom linken Mundwinkel aus bei nach links gedrehtem und zugleich etwas nach rechts geneigtem Kopf vorzugehen, um in die Trachea zu gelangen; bei der Einführung des Rohres in den rechten Bronchus wird dann der Kopf auch nach links geneigt. Beabsichtigen wir, den linken Bronchus abzuleuchten, so wird bei entgegengesetzter Kopfstellung und Bewegung des Patienten der rechte Mundwinkel für die Einführung des Rohres gewählt. Sollen beide Bronchien betrachtet werden, so ist es namentlich bei Männern zuweilen unmöglich, den in der Trachea befindlichen Röhrenspatel von dem einen Mundwinkel in den anderen an den großen Schneidezähnen vorbei zu schieben. Er muß ganz zurückgezogen und von der anderen Seite eingeführt werden. Patienten mit starker Reflexerregbarkeit der Schleimhäute untersucht man, wenn die äußeren Umstände es gestatten und nicht etwa bedrohliche Dyspnoe infolge eines aspirierten Fremdkörpers besteht, am besten morgens früh im nüchternen Zustande. Eine einmalige Verabreichung einer größeren Menge etwa 6 *g* Bromkalium am Abend vor der Untersuchung erweist sich manchmal als zweckmäßig. Gegen starken Hustenreiz ist Codein, einige Stunden vor der Untersuchung in größeren Dosen genommen, ein recht brauchbares Mittel. Eine subcutane Morphiuminjektion von 2 *cg* wirkt noch energischer. Schließlich bleibt als Ultimum refugium die allgemeine Narkose übrig. Von diesem Mittel haben wir bei Erwachsenen jedoch nur in ganz seltenen Fällen bei sehr ängstlichen Personen Gebrauch machen müssen.

Besteht sehr reichliche Sekretion, wie wir sie namentlich in chronischen, mit ausgedehnten Bronchiektasien einhergehenden Fremdkörperfällen antreffen, so muß man für möglichst gründliche Entleerung der Schleimeitermassen aus dem Bronchialbaum Sorge tragen. Dies geschieht dadurch, daß man etwa eine halbe Stunde lang den Patienten auf die gesunde Seite legt bei hochgelagertem Becken und Tieflage der Brust und des Kopfes.

Schwer zu beantworten ist die Frage, ob die Untersuchung bei sitzender Stellung des Patienten oder in Rücken- oder Seitenlage zweckmäßiger ist. Hier muß individualisiert werden. Manche ertragen die sitzende Stellung recht schlecht, weil an dem Rohr vorbei viel Speichel in die Trachea fließt, der zu fortgesetztem Husten reizt; hier bewährt sich die Rückenlage und namentlich auch die Seitenlage. Bei anderen Patienten hingegen gebührt der sitzenden Stellung der Vorzug, ganz besonders bei solchen mit Bronchiektasien. In der Narkose bedient man sich entweder der Rückenlage mit überhängendem Kopf oder der Seitenlage. Ein Assistent, der dem Kopf des Patienten die jeweils für den Untersucher zweckmäßige Lage gibt, ist hierbei unbedingt notwendig.

Bei kleinen Kindern ziehe ich die allgemeine Narkose ganz entschieden der Lokalanästhesie vor. Kinder vertragen ja im allgemeinen die

Narkose ganz ausgezeichnet und ich könnte Ihnen eine ganze Reihe von Fällen aufzählen, in denen selbst wiederholte Narkosen ohne jeden Nachteil angewandt wurden. Ich bin überzeugt, daß sich Schädigungen des Bronchialbaumes in Narkose viel sicherer vermeiden lassen als bei einem sich kräftig gegen die bronchoskopischen Manipulationen sträubenden Kinde. Auch kann ich mich des Eindruckes nicht erwehren, daß in dem einen oder dem anderen Falle eine in Lokalanästhesie ausgeführte Bronchoskopie erst zu gefährlichen Folgen führte. Wie aber auch sonst, wäre es verkehrt, hier schematisieren zu wollen. Wenn wir es mit ungewöhnlich vernünftigen Kindern zu tun haben, so ist gegen einen Versuch, mit Lokalanästhesie auszukommen, nichts einzuwenden. Sehr sorglich muß man sich aber vor einer zu reichlichen Verabfolgung von Cocain sowie vor der Anwendung verschiedener anderer Gifte, wie Atropin, Morphium etc., hüten, denn leider hat die Literatur mehrere Fälle aufzuweisen, in denen trotz gelungener Fremdkörperextraktion der Tod infolge von Cocainintoxikation eintrat.

Die Indikationen der direkten Untersuchungsmethoden.

In allen Fällen hat eine exakte Anamnese und eine gründliche Untersuchung des ganzen Organismus vorauszugehen. Es folgt die Untersuchung mit dem Kehlkopfspiegel. Vertrautheit mit der Anwendung desselben nicht nur zur Spekulierung des Larynx, sondern auch der tieferen Luftwege ist absolut notwendig. Je gewandter wir mit dem Kehlkopfspiegel sind, um so seltener werden wir unsere Zuflucht zur Röhrenuntersuchung nehmen.

Sehen wir zunächst von den Fremdkörpern, über die später im Zusammenhang gesprochen werden soll, ab, so treten die direkten Methoden auch dann in ihr Recht, wenn die Inspektion der Luftwege auf indirektem Wege, das heißt mit dem Spiegel, für die Diagnose zwar ausreicht, für die Therapie aber versagt.

Eine Röhrenuntersuchung der Mundhöhle kann notwendig werden, wenn infolge narbiger Schrumpfung im Bereich der Lippen durch Verbrennungen, Lupus oder Lues oder durch Kieferklemme der Mund nicht genügend weit geöffnet werden kann, um die Einführung eines Spatels oder eines Kehlkopfspiegels zu erlauben. So mußten wir einmal einen Patienten untersuchen, der einen Tumor am linken Kieferwinkel hatte und den Mund nicht öffnen konnte. Mittelst des Rohres, das durch eine Zahnlücke der Schneidezähne geschoben wurde, konnten wir als Ursache des Leidens eine Geschwulst der linken Tonsille entdecken, aus der sich bei Druck krümelige Massen entleerten. Die mikroskopische Untersuchung ergab Aktinomycose und diese Diagnose wurde durch die nachfolgende Operation bestätigt. Da es von großem Interesse war, zu wissen, ob man bei einem Menschen mit Kieferklemme auch die tieferen Luftwege auf natürlichem Wege untersuchen könne, nahm ich mit Einwilligung des Patienten durch das Rohr hindurch die Cocainisierung des Kehlkopfes, des Larynx und mit dem Rohr allmählich folgend auch der Trachea und der Bronchien vor und überzeugte mich davon, daß das Rohr ohne Schwierigkeiten in die Tiefe geschoben werden konnte.

Als überaus segensreich hat sich die direkte Laryngo-Tracheoskopie im Kindesalter erwiesen; durch sie ist der kindliche Larynx erst allgemein der Untersuchung zugänglich geworden. Die Verwechslungen zwischen

Geschwülsten, entzündlichen Schwellungen des subglottischen Raumes, Diphtherie und Fremdkörpern des Kehlkopfes, die in der älteren Literatur eine so traurige Rolle spielen, dürfen heute nicht mehr vorkommen.

Bis zu einem gewissen Grade sind die zu Recidiven neigenden Papillome des Kehlkopfes und der Trachea charakteristisch für das Kindesalter. Kommen die kleinen Patienten rechtzeitig, das heißt, ehe schwere Erstickungsanfälle auftreten, zur Behandlung, so lassen sich diese Bildungen in Schranken halten und die Tracheotomie kann vermieden werden.

Bei Erwachsenen möchte ich im allgemeinen für die endolaryngealen Eingriffe an der indirekten Laryngoskopie als dem schonenderen Verfahren festhalten, doch hat auch hier in Ausnahmefällen die direkte Methode ihre Vorzüge. Sie eignet sich besonders zu galvanokaustischen Eingriffen bei Tuberkulose der hinteren Larynxwand und der hinteren Teile der Taschen- und Stimmbänder, weil wir die erkrankten Teile besser übersehen und die unliebsamen Verbrennungen der Epiglottis sicher vermeiden können.

Auch bei Tumoren in der vorderen Commissur hat sich die direkte Laryngoskopie gelegentlich bewährt. So hatte ich noch kürzlich eine Patientin mit einem breitbasig aufsitzenden, sehr derben und ziemlich großen Fibrom zu behandeln. Ich konnte die Geschwulst trotz wiederholten Eingehens mit verschiedenen Zangen unter Kontrolle des Kehlkopfspiegels nicht gänzlich abtragen, ohne Gefahr zu laufen, die Stimmbänder zu verletzen. Um dies zu vermeiden, schloß ich in derselben Sitzung die Einführung eines Röhrenspatels an, so zwar, daß der Schnabel des Instrumentes nach hinten sah. Jetzt gelang die Entfernung des Geschwulstrestes ohne besondere Mühe.

In der Trachea und den Bronchien haben wir es vorwiegend mit Stenosen zu tun. Diese teilen wir ein in solche, die durch pathologische Bildungen in der Nachbarschaft bedingt werden, wobei es zu Dislokationen und Deformationen, nicht selten auch zu einer krankhaften Veränderung der Struktur der Wandungen selbst kommt und in solche, bei denen der Krankheitsprozeß von der Tracheobronchialschleimhaut selbst ausgeht. Ich muß es mir versagen, hier auf die Symptomatologie sowie die übrigen diagnostischen und therapeutischen Hilfsmittel einzugehen, die uns außer den direkten Methoden zur Verfügung stehen und werde mich darauf beschränken, Ihnen in kurzen Umrissen zu schildern, inwieweit unser Wissen und Können durch die Tracheo-Bronchoskopie gefördert worden ist.

Am häufigsten sahen wir uns bei Strumen zur Anwendung der direkten Methoden veranlaßt. Es ist Ihnen bekannt, daß diese Tumoren nicht nur zu Verdrängungen und Torsionen des Kehlkopfes, zu Dislokationen einfachen und multiplen Compressionen der Luftröhre führen, sondern auch manchmal geschwulstartige ödematöse Wülste an verschiedenen Stellen des Larynxeinganges bewirken, die als Stauungserscheinungen im Bereich des Kehlkopfes zu deuten sind, dessen Gefäße ebenso wie die der Trachea in ausgiebiger Weise mit denen der Schilddrüse anastomosieren. Strumaknoten entwickeln sich auch als sogenannte retroviscerale Kröpfe in seltenen Fällen über den Kehlkopf hinaus nach oben, wölben bei ihrem Wachstum die hintere Rachenwand mehr oder weniger vor und drängen zuweilen einen Aryknorpel und eine aryepiglottische Falte beträchtlich in das Larynxlumen

hinein. Ein weiteres erschwerendes Moment für die Spiegelung der tieferen Teile verursachen die Stimmbandlähmungen, die außer bei malignen Strumen nicht nur bei Verkalkung der Strumaknoten, sondern, wie wir das wiederholt sahen, auch dann auftreten können, wenn durch Blutung in die Substanz des Kropfgewebes plötzlich eine starke Volumenvermehrung der Struma und dadurch erhöhter Druck auf die Nachbarschaft stattfindet.

Wenn Sie nun die ausgezeichneten Röntgenbilder von Trachealstenosen bei Strumen betrachten, die zuerst in der *v. Bruns*schen Klinik angefertigt und von *Pfeiffer* abgebildet und beschrieben wurden, so könnten Sie zu der Annahme geneigt sein, daß die Laryngo-Tracheoskopie hier ganz entbehrlich sei. Dem ist nicht so! Das Röntgenbild gibt uns zwar eine vorzügliche allgemeine Orientierung, es sagt uns aber nicht, ob der Druck der Struma mehr von hinten oder vorn erfolgt, ob eine Durchwachsung der Trachealwand besteht, wie sie nicht nur bei malignen, sondern auch bei benignen Strumen vorkommt, es gibt uns keinen Aufschluß über die Frage, ob Kropfknoten über das Niveau des Kehlkopfes hinaufreichen und ob im Kehlkopf oder der Luftröhre anderweitige pathologische Verhältnisse bestehen. Es liegt auf der Hand, daß die genaue Kenntnis all dieser Verhältnisse von größter Bedeutung ist für die Beurteilung jedes einzelnen Falles und für die Entscheidung der Frage, ob durch einen chirurgischen Eingriff von außen die Stenose völlig beseitigt werden kann, und auf welche Teile der Struma vor allem der Chirurg seine Aufmerksamkeit zu richten hat. Die Methoden der Röntgenuntersuchung und der Laryngotracheoskopie schließen sich also nicht aus, sondern ergänzen einander in vorzüglicher Weise.

In der Häufigkeitsskala der Trachealstenosen steht das Aortenaneurysma an zweiter Stelle. Seinen Prädilektionssitz haben wir an der medialen hinteren Wand des Aortenbogens zu suchen, einer Stelle, die dem untersten Teil der linken Trachealwand und der lateralen Circumferenz des Anfangsteils des linken Bronchus unmittelbar anliegt. Dementsprechend finden wir diese Teile am häufigsten in Mitleidenschaft gezogen. Bei den seltenen auf den oberen Teil des Aortenbogens lokalisierten Aneurysmen wird die Trachea mehr von vorn, bei dem noch weniger häufigen Aneurysma der Anonyma von rechts her komprimiert. Die Veränderungen des tracheoskopischen Bildes sind meist sehr charakteristich. Wir sehen eine scharf umschriebene Vorwölbung, die deutliche pulsatorische Erschütterungen zeigt und bei der Herzsystole stärker in das Lumen vorspringt, um bei der Diastole wieder zurückzutreten. Die Schleimhaut über der stenosierten Stelle macht meist einen aufgelockerten, zuweilen wulstigen Eindruck und ist oft intensiv dunkelrot verfärbt. Haben wir einen solchen Befund erhoben, so ist es unstatthaft, mit dem Rohr in die Stenose einzudringen, um feinere Details zu beobachten oder um festzustellen, ob etwa neben der Stenose der Trachea eine solche eines Bronchus oder eine stärkere Veränderung in der Lage und Gestaltung der Bifurkation besteht.

Großen diagnostischen Schwierigkeiten begegnen wir, wenn beim Fehlen aller übrigen für das Aneurysma charakteristischen Symptome es sich um ausgiebigere Thrombosenbildung im aneurysmatischen Sack oder um nur an circumscripter Stelle mit der Aorta kommunizierende sack-

förmige Ausstülpungen handelt. Wir vermissen dann meist eine stärkere pulsatorische Erschütterung und können zu der Annahme eines Tumors um so eher gedrängt werden, als bei der Vorbereitung des Durchbruches eines Aneurysma in die Luftwege eigenartige, tumorähnliche Veränderungen der Tracheo-Bronchialwand auftreten, auf die *H. v. Schrötter* aufmerksam gemacht hat. Nach den Ausführungen dieses Autors unterscheiden sie sich aber durch eine auffällige Inkonstanz der Bilder bei wiederholten Betrachtungen von den malignen Geschwülsten. So notierte *v. Schrötter* bei einem und demselben Fall folgende Befunde:

„Der Zugang zum linken Bronchus unwegsam und vollständig von einer succulenten, stark glänzenden graurötlichen Gewebsmasse eingenommen. Die Oberfläche derselben leicht eingesunken, konkav, läßt kleine Grübchen erkennen. Das den Bronchus ausfüllende Gewebe macht den Eindruck eines wie glasigen Netzwerkes, jedenfalls keiner tumorartigen Prominenz. Nach vorn zu besteht eine trichterförmige Einziehung, aus welcher jedoch bei Hustenstößen keinerlei Sekret hervortritt. Im Bereiche der Bifurkation keine Pulsation; solche nur höher oben an der linken Trachealwand zu beobachten.“ 3 Wochen später: „Die den linken Bronchus einnehmende Gewebsmasse erscheint heute nicht eingesunken, sondern konvex, wie von unten her emporgehoben, dabei hat der ödematöse Zustand derselben abgenommen. Überdies nimmt man einen feinen Spalt wahr, welcher sich nach vorn hin zu der im ersten Befunde erwähnten Einsenkung erweitert.“ Wieder 3 Wochen später: „Das Bild der Stenose des linken Bronchus hat sich insoferne geändert, als von der beschriebenen ödematösen Beschaffenheit der Schleimhaut im Eingange des linken Bronchus nichts mehr zu sehen ist, statt dessen ist derselbe ca. 1 *cm* unter der frei emporragenden Spornkante von einer roten, anscheinend festeren Gewebsmasse eingenommen, welche in der Mitte eine spaltförmige Vertiefung zeigt, die von unregelmäßigen, zackigen Rändern begrenzt wird. An der linken, äußeren Umrandung, etwas unter dem Niveau des Bifurkationsspornes überdies kleine, grauweißliche Höckerchen. Im Bereiche des linken Bronchus keine Pulsation, jedoch weiter oben starke systolische Bewegung an der linken Trachealwand.“ Nach weiteren 6 Tagen: „Zu meinem Erstaunen hat sich das Bild innerhalb des kurzen Zeitraumes seit der letzten Untersuchung wieder wesentlich verändert. Die Schleimhaut der Bifurkation vollständig blaß, die Carina ragt auch von links her frei empor. Die Höckerchen, welche an der linken Umrandung des Bronchus zu sehen waren, sind geschwunden, nur nach hinten zu ist die Schleimhaut uneben und leicht gerötet. Aber auch die rote, derbere Gewebsmasse, welche die Lichtung des Bronchus ausfüllt, erscheint wie zurückgesunken, so daß nunmehr der Raum oberhalb derselben nach hinten zu von einer weißen, pulpösen Masse eingenommen ist, welche eine gewisse Beweglichkeit zeigte. Man hatte den Eindruck, als ob es zu einer Wiederherstellung der Lichtung durch Ulcerationsvorgänge des supponierten Neoplasmas kommen würde; allerdings schien mir der rasche Rückgang der höckerigen Exkrescenzen an der linken Umrandung des Bronchus auffallend.“ Da mit Ausnahme der Akzentuation des zweiten Tones über dem Manubrium sterni keine positiven Zeichen für das Bestehen eines Aneurysmas vorlagen, endschloß sich *v. Schrötter* zu einer Probeexcision, die unmittelbar eine tödliche Blutung zur Folge hatte. Die Sektion deckte ein zirka apfelgroßes

Aneurysma der vorderen Wand der Aorta descendens auf, das den linken Bronchus verlegte und in diesen perforiert war.

Pieniazek begegnete ein ähnliches Mißgeschick. Bei seinem Patienten war der unterste Abschnitt der rechten Trachealwand und der Eingang des rechten Bronchus komprimiert. Nach erfolgter Tracheotomie wurden mehrfach nekrotische Gewebsstücke, die aus Lymphdrüsengewebe und Trachealwandung bestanden, abgetragen. Bei neuerlicher Entfernung solcher Massen trat eine tödliche Blutung ein. Die Autopsie zeigte, daß ein nur an cirkumscripter Stelle mit dem Aortenbogen kommunizierendes Aneurysma bestand, das sich in ein von fibröser Schicht umgebenes Lymphdrüsenpaket hinein entwickelt hatte.

Den durch die tracheo-bronchoskopischen Manipulationen bedingten Schaden dürfen wir in beiden Fällen nicht zu hoch anschlagen, denn hier wie dort wäre sicher in kürzester Zeit auch ohne jeden Eingriff die Perforation des Aneurysmas in die Luftwege eingetreten. Immerhin mahnen uns diese Mitteilungen bei den auf den untersten Abschnitt der Trachea und die Eingänge der Bronchien lokalisierten Geschwulstbildungen bei Erwachsenen zu großer Vorsicht. Differentialdiagnostisch kommen in diesem Alter und dieser Gegend vor allem maligne Tumoren der Bronchien und metastatische Lymphdrüsentumoren des Lungenhilus in Frage, Prozesse, die nur ausnahmsweise eine so ausgesprochene Neigung zum Zerfall wie in dem Fall *Pieniazeks,* und eine Verringerung des einmal erreichten Kalibers und Gestaltveränderungen der Oberfläche wie in dem Fall *v. Schrötters* zeigen.

Zu einer Probeexcision in der fraglichen Gegend werden wir uns künftig nur entschließen, wenn entweder alle Symptome darauf hindeuten, daß wir einen malignen Tumor vor uns haben oder wenn es sich durch wiederholte Inspektion herausgestellt hat, daß die Geschwulst keine regressive Veränderung aufweist, vielmehr durch progredientes Wachstum die Annahme eines malignen Tumors im höchsten Grade wahrscheinlich wird. In dubio ist es sicher ratsam, sich jeden Eingriffes zu enthalten und die Diagnose unbestimmt zu lassen, zumal wir therapeutischen Indikationen ja doch nicht genügen können.

Von großer praktischer Bedeutung ist die direkte Tracheo-Bronchoskopie bei den zu schweren Stenosen führenden peritrachealen und peribronchialen tuberkulösen Lymphdrüsentumoren und -Abszessen. Wiederholt wurden durch sie bedingte Vorwölbungen in das Lumen des Tracheo-Bronchialbaumes gefunden; einige Male erfolgte bei der direkten Inspektion der Durchbruch, so daß die käsigen Massen durch das Rohr entfernt und die Patienten dem Erstickungstode entrissen werden konnten. In einem Falle von *Paunz* und *Winternitz* war es sogar möglich, mit dem Rohr in die Abszeßhöhle einzudringen und aus ihr selbst nekrotische Fetzen herauszuholen.

Nach den bisherigen Erfahrungen findet der Durchbruch bei kleinen Kindern viel häufiger als im späteren Lebensalter statt; was seine Lokalisation betrifft, so kommt vor allem der unterste Abschnitt der unteren Trachealwand, nebstdem der Anfangsteil des rechten Hauptbronchus, seltener der des linken in Frage.

Im Gegensatz zur Tuberkulose der perihilösen Lymphdrüsen stellt die Anthrakose derselben ein Leiden dar, das vorwiegend Erwachsene

betrifft. Aus den Arbeiten *Schmorls* wissen wir, daß anthrakotische Lymphdrüsen gelegentlich die Bronchien so umwachsen und zusammenpressen, daß ganze Lungenlappen von der Atmung ausgeschlossen und luftleer werden. Die direkte Untersuchung zog bisher nur *Mann* in einem solchen Falle heran, der den Befund mit folgenden Worten schildert: „Im 9-Millimeterrohr erkennt man, daß sich die Gegend der Bifurkation der Trachea von hinten leicht verwölbt. Daselbst zeigt sie deutlich Pulsation. Das Lumen des linken Bronchus erscheint durch Verbreiterung der Carina verengt. Schiebt man durch den 9-Millimeter-Tubus einen 5-Millimeter-Tubus vor, in den linken Bronchus hinein, so zeigt sich letzterer in der Tiefe von 30·5 *cm* durch Vorbuchtung seiner medialen und unteren Wand fast völlig verschlossen. Eine Verfärbung der Schleimhaut ist nicht zu erkennen."

Von anderweitigen nicht malignen Tumoren haben wir noch die hypertrophische Thymus, die Dermoidcysten des Mediastinums und die Echinokokken der Lungen zu erwähnen.

Man hat sich lange darüber gestritten, ob eine vergrößerte Thymus imstande sei, eine Trachealstenose hervorzurufen. Durch die Darlegungen *Rehns* ist diese Frage im positiven Sinne entschieden; einen weiteren Beweis brachte *Jackson*. Bei einem 4jährigen, an Atemnot leidenden Kinde blieb die Dyspnoe nach der Tracheotomie bestehen; mit der unteren Tracheoskopie fand *Jackson* eine hochgradige Kompression der vorderen Trachealwand; erst nachdem die stenosierte Stelle mit dem Tubus passiert war, trat freie Atmung ein. Durch Exstirpation der Thymus ließ sich die Dyspnoe endgültig beseitigen.

Erfahrungen mit den direkten Methoden über die durch Dermoidcysten bedingten Stenosen liegen bisher nicht vor; beim Echinococcus der Lunge kam die Bronchoskopie erst einmal zur Anwendung. In diesem Falle war die Diagnose schon durch einen entsprechenden Befund des Sputums und durch das Röntgenbild gestellt. *Kob* konstatierte eine Injektion der Schleimhaut des linken Bronchus, der mit rötlichem Schleim gefüllt war. Das Bronchoskop fand 5 *cm* hinter der Bifurkation an einer von der lateralen Wand sich halbkugelig vorwölbenden Prominenz Widerstand. Zu einem therapeutischen Eingriff lag kein Grund vor, weil die Perforation schon eingetreten war; doch hebt *Kob* die Möglichkeit hervor, einen Echinococcussack auf bronchoskopischem Wege zu punktieren, um ihn zur Entleerung zu bringen; dabei ließe sich eine Überschwemmung benachbarter Bronchien durch Cysteninhalt vermeiden.

Von den bösartigen Geschwülsten in der Nachbarschaft kommen hauptsächlich in Frage das Oesophaguscarcinom, die maligne Struma und das Lymphosarkom. Diese Tumoren zeigen ein durchaus verschiedenartiges Verhalten in bezug auf die Luftwege.

Das Oesophaguscarcinom bedingt wohl nie eine stärkere Kompressionsstenose der Trachea, greift aber nicht selten auf die Trachealwand über; dabei kommt es entweder, wenn der Tumor zu Zerfall neigt, zur Perforation, wenn er einen mehr proliferierenden Charakter hat, zu carcinomatösen Excrescenzen in das Lumen der Luftröhre. In hohem Maße charakteristisch für das Oesophaguscarcinom ist die isolierte Erkrankung der hinteren Trachealwand in ihrem obersten und untersten Teile; es entspricht dies den Prädilektionsstellen der primären Geschwulst, die wir am Anfang der Speiseröhre und in der Höhe der Bifurkation

zu suchen haben — das Cardiacarcinom spielt für unsere Betrachtung keine Rolle —. In der Regel wird unsere Aufmerksamkeit ja schon durch die bestehende Dysphagie auf die richtige Bahn gelenkt, doch tritt gerade dies Symptom im Verhältnis zu den Atembeschwerden gelegentlich so sehr in den Hintergrund, daß eine Verwechslung mit anderen Prozessen möglich ist. Wir dürfen auch nicht vergessen, daß Dysphagie durchaus nicht immer durch einen Speiseröhrenkrebs bedingt zu sein braucht. So ist es zuweilen schwer, ein Carcinom in der Höhe des Ringknorpels von einer malignen Struma oder ein solches in der Gegend der Bifurkation von einem Aortenaneurysma zu unterscheiden. Finden wir nun mittelst der Tracheoskopie tumorartige Wucherungen auf der hinteren Trachealwand, so müssen wir in erster Linie an ein Carcinom der Speiseröhre denken und durch die Oesophagoskopie die Wahrscheinlichkeitsdiagnose zu erhärten suchen. Einer Probeexcision vorragender Gewebsteile steht im Larynx und im oberen Abschnitt der Trachea nichts im Wege; in der Tiefe der Trachea gelten die bei der Besprechung des Aneurysmas aufgestellten Vorsichtsmaßregeln.

Die malignen Strumen bewirken stets eine Kompression der Trachea, und zwar erfolgt der Druck ebenso wie bei den benignen fast immer von den Seiten, seltener direkt von vorn und nur ganz ausnahmsweise von hinten her. Aus dem tracheoskopischen Bilde allein eine maligne Struma zu diagnostizieren, ist nur dann möglich, wenn — bei entsprechendem Befunde außen am Hals — unregelmäßig höckerige und derb anzufühlende Massen in das Tracheallumen hineinragen oder auf der Oberfläche zackige Excrescenzen die Schleimhaut perforieren. Bekanntlich begegnen wir hin und wieder auch benignen Strumen im Lumen der Trachea, die entweder kontinuierlich mit den äußeren Kropfknoten zusammenhängen oder als versprengte intratracheale Anlagen zu deuten sind. Diese zeigt im Gegensatz zu den malignen Strumen eine von Schleimhaut bedeckte, glatte Oberfläche. Ist der Befund nicht völlig eindeutig, so hilft uns nur die Probeexcision weiter.

Das Lymphosarkom des Mediastinums — eine recht seltene Erkrankung — führt zu hochgradigen Stenosen des unteren Trachealabschnittes und der Bronchien; eine Durchwachsung der Wandung ist bis jetzt in keinem Falle bekannt. Aus diesem Grunde scheint es auch ausgeschlossen, durch eine Probeexcision die Diagnose zu sichern. Das bronchoskopische Bild gibt uns also nur einen Aufschluß über den Grad und den Sitz der Stenose, ohne uns über die Natur des Leidens selbst aufzuklären. Immerhin bietet das Lymphosarkom eine Reihe so charakteristischer Anhaltspunkte, daß eine Abgrenzung anderen Prozessen gegenüber wohl möglich ist. Dem Sternum entsprechend und dies manchmal nach den Seiten überragend ergibt die Perkussion eine intensive Dämpfung; auf dem Röntgenbild ist das Mediastinum von einem sehr deutlichen Schatten eingenommen; meist finden sich auch Drüsenpakete in anderen Regionen des Körpers.

Betrachten wir nunmehr die krankhaften Veränderungen, die sich innerhalb der Wandungen des Tracheobronchialbaumes abspielen oder doch von ihnen ausgehen. Die Tuberkulose der Trachea wird nur selten beobachtet; so ist es begreiflich, daß die direkte Tracheoskopie bisher nur in einem Fall, den *H. v. Schrötter* mitteilt, zur Anwendung kam. Es gelang ihm,

durch Einführung langer flexibler Intubationsröhren und Katheter die Stenose zu dilatieren und bis zum Tode der Patientin, der an Lungenblutung erfolgte, offen zu halten.

Über die Behandlung luetischer Stenosen besitzen wir größere Erfahrung. Wir haben hier zu unterscheiden zwischen der frischen, durch gummöse Infiltration und luetische Lymphdrüsen bedingten Stenose, bei der die Mucosa stets entzündet, zuweilen ulceriert ist, und der chronischen, die sich durch die Bildung von festen Narbensträngen charakterisiert. Nur die chronische Form eignet sich zur Dilatationsbehandlung, während bei der frischen Stenose, die bei entsprechender Allgemeinbehandlung in hohem Maße der Rückbildung fähig ist, ein aktives chirurgisches Vorgehen wenig Aussicht auf Erfolg verspricht; Excisionen des erkrankten Gewebes und energische Dilatationen sind sicher eher schädlich als nützlich.

Sehr beachtenswerte Mitteilungen über die Behandlung des Skleroms der Trachea und der Bronchien mit den direkten Methoden verdanken wir *Pieniazek* und seinen Schülern. Den Hauptherd des Skleroms haben wir in Galizien, Russisch-Polen und Ungarn zu suchen, relativ häufig findet es sich auch in Österreich; sporadisch tritt es in den östlichen Provinzen Deutschlands, ganz vereinzelt auch in weiter westlich gelegenen Gebieten unseres Vaterlandes und in der Schweiz auf.

Das Leiden lokalisiert sich vorwiegend in der Nase und im Nasenrachenraum, greift aber auch auf den Larynx und die tieferen Luftwege über. Nur selten bleibt der Larynx bei dem Vordringen des Prozesses frei, doch sind auch Fälle von isolierter Erkrankung der Luftröhre und der Bronchien bekannt. Ist der Larynx beteiligt, so wird über kurz oder lang die Tracheotomie notwendig und von hier aus hat *Pieniazek* die Mehrzahl seiner Patienten mit Luftröhren- und Bronchialsklerom behandelt. Die Therapie besteht in der Beseitigung vorragender papillomatöser Wucherungen, die entweder mit Curetten, schneidenden oder reißenden Zangen oder auch durch Abschaben mit dem Rohr zu geschehen hat, und der Dehnung oder Zerreißung vorspringender oder zirkulär angeordneter Gewebsmassen und Narbenzüge. Dies läßt sich stumpf durch das Einschieben von Röhren steigenden Kalibers, die mit Mandrins armiert sind, bei sehr derbem Gewebe nur scharf durch schneidende Instrumente und nachfolgende Dilatation erreichen.

Nach diesen Eingriffen legt *Pieniazek* eine möglichst dicke, halbfeste Trachealkanüle aus englischem Katheterstoff ein, die in der ersten Zeit ein- bis zweimal täglich, späterhin nur hin und wieder zu wechseln ist. Durch den Druck der Kanüle bildet sich das skleromatöse Gewebe in günstigen Fällen soweit zurück, daß diese nach Tagen und Wochen für längere Zeit entfernt werden kann. In der Regel sah sich *Pieniazek* gezwungen, die Operation häufig zu wiederholen, besonders wenn der Prozeß einen stark progredienten Charakter zeigte oder bereits in die Bronchien vorgedrungen war. Da die Trachealkanülen höchstens bis in die Nähe der Bifurkation reichten, konnte auf das Sklerom in den tieferen Abschnitten natürlich kein konstanter Druck einwirken; man war darauf angewiesen, die Dyspnoe bei auftretender Verengerung immer wieder von neuem durch Curettement und Dehnung mit Bronchoskopen zu bekämpfen. Bei scharfem Vorgehen muß man mit stärkeren Blutungen aus der Schleimhaut rechnen; da *Pieniazek* einen Patienten bei dem vierzigsten Curettement infolge von

Blutaspiration verlor, empfiehlt er, den Eingriff in liegender Stellung, bei der die Expektoration leichter erfolgt, vorzunehmen. In den letzten Jahren hat *Pieniazek* sich bei leichteren skleromatösen Erkrankungen des Tracheobronchialbaums auch mit recht befriedigendem Erfolg der oberen Tracheobronchoskopie bedient.

Von selteneren Erkrankungen möchte ich noch die Osteochondrome erwähnen. In einem derartigen Falle, der von einer Reihe namhafter Autoren sehr verschiedenartige Deutungen erfahren hatte, konnte *Killian* die von ihm schon mit dem Kehlkopfspiegel gestellte Diagnose „Osteochondrom der Trachea“ durch Einführung eines Rohres und Betastung der harten Excrescenzen mit der Sonde über allen Zweifel erheben.

Neuerdings hat *Nowotny* bei chronischem Bronchialasthma durch Bepinseln der Bronchialschleimhaut mit Cocain und Adrenalin auf bronchoskopischem Wege auffallende Besserungen des Leidens erzielt; die Zahl der Beobachtungen ist aber noch zu klein, um ein endgültiges Urteil über den Wert des Verfahrens zu gestatten.

Wiederholt fand die direkte Tracheoskopie bei der Abtragung von ins Tracheallumen entwickelten Tumoren statt; ich erwähne hier die Ausrottung eines circumscripten Sarkoms in der Tiefe der Trachea, das seit vielen Jahren nicht rezidivierte *(Killian)*; zwei Fälle von benignen intratrachealen Strumen *(Killian)*, zwei Fälle von Fibromen der Trachea *(Goldschmidt* und *H. v. Schrötter)*. Von erfolgreichen und radikalen Beseitigungen intrabronchial entwickelter Tumoren mittelst der oberen Bronchoskopie ist bisher nur ein Fall zu notieren; es handelte sich um ein im linken Unterlappenbronchus entwickeltes Ecchondrom *(v. Eicken)*.

Probeexcisionen bei malignen Geschwülsten der Trachea und Bronchien wurden mehrfach vorgenommen; begreiflicherweise konnte die direkte Tracheobronchoskopie hier nur diagnostischen, nicht aber therapeutischen Zwecken genügen.

Eines Hinweises bedarf noch die Leistungsfähigkeit der oberen und unteren direkten Tracheoskopie bei tracheotomierten Patienten. Die Bedeutung der Tracheotomie wird durch die Möglichkeit, daß wir die tieferen Luftwege jetzt auf direktem Wege betrachten können, nicht geschmälert, wenn wir der Atemnot auch durch Intubation und Verabreichung reinen Sauerstoffs nicht Herr werden können. Nach wie vor bleibt also die Tracheotomie ein Eingriff, der in gewissen Fällen allen anderen Maßnahmen vorauszuschicken ist. Wird die Atmung nach dem Luftröhrenschnitt und Einführung der Trachealkanüle frei, so sind wir vor die Aufgabe gestellt, die Ursache der oberhalb der Kanüle bestehenden Stenose festzustellen und eventuell zu beseitigen, andernfalls müssen wir durch die direkte untere Tracheobronchoskopie dieses Ziel anstreben. Auf die verschiedenen möglichen Ursachen der Stenosierung und ihre Behandlungsweisen brauche ich hier nicht näher einzugehen; ich verweise Sie auf das bei der Besprechung der oberen direkten Methoden Gesagte.

Ich muß Sie aber noch auf einige Indikationen aufmerksam machen, die nur bei tracheotomierten Patienten zutreffen. Bei schwerer Diphtherie erstreckt sich die Membranbildung in einzelnen Fällen über den Kehlkopf nach abwärts bis in die Trachea und die Bronchien hinein und die Atmung wird nach der Tracheotomie nicht frei. Haften die Membranen der Wand

nicht allzu fest an, so husten die Patienten sie aus, wenn man mit einem Federbart die tieferen Luftwege reizt. Tritt der gewünschte Erfolg nicht ein, so empfiehlt es sich, ein gerades Rohr in die Luftröhre und eventuell auch in die Bronchien einzuführen und den Versuch zu machen, die Membranen unter Kontrolle des Auges mit Pinzetten zu entfernen. Auf diese Weise gelang es mehrfach, das Leben von Kindern zu retten, die sonst wohl sicher erstickt wären (*Pieniazek, v. Eicken*). Ist der Prozeß schon auf die feineren Bronchien übergegangen oder bestehen ausgedehnte bronchopneumonische Herde, so ist unsere Therapie leider machtlos.

Bei einer Patientin, die wegen tuberkulöser Kehlkopfstenose schon vor Jahren tracheotomiert war und seitdem eine Kanüle trug, konnte ich, als sie eines Tages tief cyanotisch in die Klinik gebracht wurde, in gleicher Weise durch Entfernung klebriger, zu Krustenbildung neigender Sekretmassen, welche Trachea und Bronchien fast ganz verlegten, zu wiederholten Malen die Atmung jeweils für einige Stunden frei machen; schließlich mußte ich den Kampf wegen zunehmender Schwäche der Patientin als aussichtslos aufgeben. Bei der Sektion fand man eine frische Miliartuberkulose.

Mannigfachen Schädigungen sind namentlich die Patienten ausgesetzt, bei denen die Tracheotomie nicht lege artis ausgeführt wird oder der Kanülenwechsel nicht mit der nötigen Vorsicht geschieht. Auch eine für den speziellen Fall ungeeignet gekrümmte sowie zu lange Kanüle wirkt nachteilig. So treffen wir Granulationen und Chondronekrosen in der direkten Umgebung der Trachealöffnung, Epitheldefekte, Krustenbildung, Granulationen und Dekubitalgeschwüre an der Hinterwand, wo die Kanüle drückt, und an der vorderen Wand, wo sich das Kanülenende anstemmt; Spornbildungen oberhalb der Trachealöffnung gehören nicht zu den Seltenheiten, auch hartnäckige subglottische Wulstbildungen sahen wir namentlich in solchen Fällen, in denen der Ringknorpel oder gar der Schildknorpel bei der Operation mit verletzt wurde. Einer Reihe dieser Störungen stand man früher ziemlich ratlos gegenüber, weil man nicht wußte, welche von ihnen die Beschwerden der Patienten bedingte oder das Decanulement erschwerte. Die obere und untere direkte Tracheoskopie, unter Umständen auch die von der Tracheotomieöffnung aus vorzunehmende retrograde Tracheo-Laryngoskopie, zu der sich am besten ein Rohr mit an mehreren Stellen perforierter Wand eignet, gestattet uns heute, alle diese Veränderungen zu sehen und so die einzig rationelle, die kausale Therapie einzuleiten.

Gefahren bei den direkten Untersuchungsmethoden.

Eine wichtige Frage haben wir noch zu erörtern. Ist die Tracheobronchoskopie eine absolut gefahrlose Untersuchungsmethode? So weit ich sehe, ist bisher in der Literatur nur ein einziger Fall aufgeführt, in dem bei einem kleinen schwer kranken Kinde die obere Tracheoskopie unmittelbar den Tod verursachte. Diese Beobachtung ist von prinzipieller Bedeutung, so daß wir uns etwas eingehender damit zu beschäftigen haben. *Pieniazek* nahm bei einem vierjährigen, an schwerer Atemnot leidenden Kinde die Untersuchung in Narkose vor. Dabei konstatierte er eine hochgradige Vorwölbung der hinteren Trachealwand und eine beträchtliche Abflachung der stark nach vorn gedrängten Trachea in frontaler Richtung. Der tieferen Einführung des Rohres stellte sich ein beträchtlicher Widerstand entgegen; erst durch Einlegen eines Mandrins kam man weiter nach abwärts, ohne

jedoch die Bifurkation einstellen zu können. Wegen aussetzender Atmung wurde eine schleunige Tracheotomie notwendig, aber auch von der Wunde aus gelang es nur mit Mühe, bis zur Bifurkation vorzudringen. Das Kind war inzwischen erstickt. Bei der Sektion fand sich ein großer, von den oberen vier Brustwirbeln ausgehender Absceß mit starker pyogener Membran, der oben auch die linke Seite des letzten Halswirbels einnahm. Seiner Länge entsprechend war der Absceß breit und nach vorne vorgewölbt. Im Grunde des Abscesses waren alle Wirbel arrodiert, am stärksten der Körper des siebenten Halswirbels. Über die mechanischen Verhältnisse, die zum Erstickungstode führten, gibt *Pieniazek* folgende klare Schilderung: „Die ungewöhnliche Größe des Abscesses, der fünf Wirbel einnahm, erklärt, daß neben drei Viertel der Luftröhre auch die Bronchien komprimiert wurden. Da die Bifurkation dem dritten Brustwirbel entspricht, so fand sich der untere, am vierten Brustwirbel vorragende Teil des Abscesses schon unterhalb derselben. Dazu muß man auch berücksichtigen, daß bei starkem Zurückbeugen des Kopfes, welches hier wegen der Verdrängung der Luftröhre nach vorn noch mehr als sonst bei der Tracheoskopie nötig war, der Kehlkopf samt der Luftröhre in die Höhe gezogen wird und somit auch die Bifurkation gegenüber den Brustwirbeln höher zu stehen kommt, so daß ein um so größerer Teil des Abscesses unter dieselbe hinabreichen mußte. „Die Breite des Abscesses war ganz geeignet, bei dem kleinen Kinde die beiden Bronchien von ihrem Anfang an bis relativ weit nach außen und unten zu komprimieren . . . Die starke Spannung der Absceßwand macht es verständlich, daß die Geschwulst dem Einführen des Tracheoskops in die Tiefe der Luftröhre Widerstand bot und daß sie nach Einführung desselben sich unten noch mehr vorgewölbt hat, so daß sie die Bronchien gänzlich komprimierte und den Bifurkationssporn bis vor die Luftröhre verdrängte.“ Sehr richtig argumentiert *Pieniazek* weiter, daß, selbst wenn er die obere Tracheoskopie unterlassen und die Tracheotomie ausgeführt hätte, die Gefahr der Erstickung bei der Einführung eines graden Rohres oder einer längeren Trachealcanüle nicht viel geringer gewesen wäre. Selbst stärkere Rückwärtsbeugung des Kopfes kann bei starker Kompression der Luftröhre von hinten schon den Tod herbeiführen, worauf *Körner* kürzlich hinwies. Er verlor ein zweijähriges Kind, bei dem die Atmung völlig aufhörte, als es flach auf den Operationstisch gelegt war. „Ein rascher Versuch, künstliche Atmung einzuleiten, zeigte, daß der Luftröhrenverschluß vollständig war, denn der Thorax war starr und ließ sich nicht komprimieren. Ich habe nun in höchster Eile die Trachea eingeschnitten und das Tracheoskopierohr eingeführt, und sah die Trachea in der unteren Hälfte von hinten platt gedrückt, konnte aber ziemlich leicht das Rohr durch die enge Stelle durchschieben. Nun gelang die künstliche Atmung, leider aber ohne Erfolg.“ Da die Sektion verweigert wurde, ließ sich nicht ermitteln, ob eine Geschwulst oder ein Absceß im hinteren Mediastinum die Luftröhre komprimiert hatte.

Können wir uns gegen derartige Vorkommnisse schützen und welche Mittel stehen uns zu Gebote, die Gefahr voraus zu sehen und zu vermeiden? Zunächst verdient hervorgehoben zu werden, daß es sich in beiden Fällen um kleine Kinder handelte, deren zarte Trachea viel leichter als die älterer Individuen zusammenzudrücken ist. Vorsicht ist also im Kindesalter doppelt angezeigt. Dann erfolgte beide Male ein starker Druck auf die

hintere Trachealwand, ein Vorkommnis, das aus dem Grunde besonders gefährlich ist, weil die Trachea, die sonst vermöge ihrer Elastizität sehr leicht nach seitwärts ausweichen kann, unter diesen Umständen an dem Brustbein einen unüberwindlichen Widerstand findet. Hochgradige Kompressionen der hinteren Wand gehören nun aber zu den großen Ausnahmen und werden künftig dadurch ohne weiteres zu erkennen sein, daß bei Rückwärtsbeugen des Kopfes sich die Atemnot beträchtlich steigert. Bei den Erwachsenen dürfen wir die Gefahr einer schweren Schädigung durch die direkte Inspektion um so geringer einschätzen, als ja durch eine genau zu erhebende Anamnese und die allgemeine Untersuchung unsere Diagnose in eine bestimmte Richtung gelenkt und ferner zur direkten Untersuchung so gut wie nie eine allgemeine Narkose notwendig wird, so daß die Patienten uns jederzeit zu verstehen geben können, wann sie stärkere Atemnot empfinden. Bei kleinen Kindern bleibt den Abscessen der Wirbelsäule gegenüber nur die Differentialdiagnose zu erörtern zwischen Fremdkörpern der Speiseröhre und ihren Folgezuständen, tuberkulösen Lymphdrüsentumoren und -Abscessen, den Lymphosarkomen und den Neubildungen der Wirbelsäule. Sehr leicht lassen sich im allgemeinen die Fremdkörper der Speiseröhre allein schon durch die Anamnese ausschließen. Eventuell würde uns eine vorsichtig auszuführende Sondierung, das Röntgenbild und schließlich die Oesophagoskopie weitere Anhaltspunkte liefern. Die tuberkulösen Lymphdrüsentumoren und -Abscesse des Lungenhilus erreichen nie eine solche Größe wie der Wirbelabsceß in *Pieniazeks* Fall; ihre Druckwirkung findet in der Mitte des Thorax statt und dürfte schon aus diesem Grunde kaum je einen so bedenklichen Grad erreichen, wie das zutrifft, wenn die Trachea durch den Wirbelcariesabsceß gegen das Manubrium sterni angepreßt wird. Die Drüsenabscesse führen nicht zur Bildung einer so widerstandsfähigen, derben, pyogenen Membran wie jene, haben vielmehr eine ausgesprochene Tendenz in den Tracheo-Bronchialbaum zu perforieren. Die Lymphosarkome des Mediastinums lassen sich durch das Rohr zur Seite drängen. Die von der Brustwirbelsäule ausgehenden Tumoren werden schließlich durch das Röntgenbild leicht von der Caries zu unterscheiden sein, diese wiederum sich durch den bei Druck auf die Wirbelsäule auftretenden Schmerz gegen anderweite Leiden abgrenzen lassen.

Fremdkörper.

Meine Herren! Wenn ich Ihnen heute über mehr als 300 Fremdkörperfälle berichten kann, die mit der direkten Laryngo-Tracheo-Bronchoskopie behandelt wurden, so werden Sie über die große Zahl staunen, zumal wenn Sie bedenken, daß die erste Veröffentlichung *Pieniazeks* über die untere Tracheoskopie aus dem Jahre 1888 und die *Killians* über die direkte Tracheobronchoskopie aus dem Jahre 1897 stammt. Die gesamte Literatur vom Jahre 1809—1902, die sehr sorgfältig von *Preobraschensky* und *Pohl* zusammengestellt ist, umfaßt nur 530 Fälle. Ein Vergleich dieser Zahlen gestattet ohne weiteres den Rückschluß, daß in früheren Jahren nur ein ganz kleiner Teil der Fremdkörperaspirationen zur allgemeinen Kenntnis gelangte, und ich glaube auch, daß wir heute noch weit davon entfernt sind, uns eine richtige Vorstellung von der Häufigkeit dieses Ereignisses machen zu können. Der Umstand, daß in der Klinik *Killians* so oft Fremdkörper aus den tieferen Luftwegen entfernt wurden, von

denen die bei weitem größere Zahl aus der näheren Umgebung Freiburgs stammt, findet dadurch eine Erklärung, daß die praktischen Ärzte in unserer Nachbarschaft die segensreiche Wirkung der direkten Methoden kennen, Vertrauen zu ihnen haben und deshalb jeden Fall, bei dem eine Fremdkörperaspiration erwiesen oder wahrscheinlich ist, unserer Klinik überweisen.

Einer solchen Wertschätzung erfreuen sich die direkten Methoden durchaus nicht überall, weil die Kenntnis von der Leistungsfähigkeit der direkten Methoden noch nicht Gemeingut aller Ärzte geworden ist. Es wäre sonst das auch heute noch oft anzutreffende abwartende Verhalten aspirierten Fremdkörpern gegenüber einfach unverständlich. Einige Beispiele zum Beweis. Ein Patient aspiriert ein Zehnfrancsstück und bekommt dabei einen heftigen Erstickungsanfall, der mehrere Minuten dauert; dann tritt Ruhe ein; von Zeit zu Zeit erfolgen namentlich bei plötzlichen Körperbewegungen Hustenstöße; es kommt Sputum mit streifigen Blutbeimengungen zutage und der Patient leidet dauernd an einem ihn beängstigenden Druckgefühl und wird durch einen eigenartigen, süßlich faden Geruch seiner Atemluft belästigt, der ihm bis dahin fremd war. Der Patient, der fest von der Aspiration des Goldstückes überzeugt ist, konsultiert im Verlauf von 16 Monaten 8 verschiedene Ärzte. Jeder einzelne hört die Leidensgeschichte, untersucht die Lungen, ohne etwas wesentliches nachweisen zu können und kommt zu dem Schluß, daß der Fremdkörper nicht im Bronchialbaum stecken könne. Der neunte Arzt schließlich läßt eine Röntgenaufnahme machen, die mit voller Deutlichkeit das Vorhandensein der Münze im rechten Bronchus ergibt. Bei der ersten oberen Bronchoskopie in Lokalanästhesie gelingt es, den Fremdkörper zu beseitigen und den Patienten von allen Beschwerden mit einem Schlage zu befreien.

Ein anderes Beispiel: Ein erwachsener Mann aspiriert im Jahre 1899 einen Kragenknopf; ein starker Hustenanfall und starke Dyspnoe ist die unmittelbare Folge. Er wird von dem zuerst gerufenen Arzt, der von der Aspiration des Fremdkörpers überzeugt ist, ins Krankenhaus geschickt. Hier entwickelt sich unter hohem Fieber eine intensive Dämpfung über dem rechten Unterlappen mit Abschwächung des Atemgeräusches. Es wird der Vorschlag einer Probepunktion gemacht, die der Patient ablehnt. Er wird entlassen und erholt sich ganz langsam zu Hause. In der Folge hustet er jeden Tag eine beträchtliche Menge eines dreischichtigen eitrigen Sputums aus. Bald treten von neuem akutere Erscheinungen auf; der Patient sucht in einem anderen Krankenhaus Rat. Man nimmt eine Röntgenphotographie auf, ein Fremdkörper ist auf ihr nicht zu finden. Der Patient verläßt, als es ihm wieder etwas besser geht, auch dieses Krankenhaus, ohne Heilung zu finden. Da er körperlicher Arbeit nicht mehr fähig ist, sucht er als Hausierer seinen Unterhalt zu gewinnen. Auf der Wanderschaft kommt er von einer Stadt in die andere; zeitweise Verschlimmerung seines Leidens zwingt ihn, hier und dort für einige Wochen ins Spital zu gehen. Seine Lungen werden immer von neuem untersucht und schwere Veränderungen rechts nachgewiesen. Die Röntgenaufnahme ergibt bezüglich des Fremdkörpers stets ein negatives Resultat. Ein sonst sehr hervorragender Kliniker erklärt dem Patienten, daß gar keine Rede mehr davon sein könne, daß der Fremdkörper in der Lunge stecke. Nach einer Leidenszeit von 9 Jahren endlich wird der Patient durch die freundlichen

Bemühungen des Arztes, der ihn zuerst gesehen hatte, ausfindig gemacht und unserer Klinik überwiesen. Beim ersten Blick mit dem Kehlkopfspiegel konnte ich die Kragenknopfplatte im Anfangsteil des rechten Bronchus sehen und dann auf bronchoskopischem Wege den Fremdkörper in Lokalanästhesie entfernen. Der Extraktion folgte eine außerordentliche Besserung; auf eine Heilung der schweren chronischen Lungenveränderung durften wir aber nicht mehr hoffen.

Diese beiden Beispiele von Verkennung der Sachlage stehen durchaus nicht vereinzelt da; ich könnte Ihnen eine lange Reihe von Fällen aufführen, in denen man glaubte, das Vorhandensein eines Fremdkörpers ausschließen zu können und sich mit der Diagnose „Bronchitis“, „Pleuritis“, „Bronchiektasie“, „Phthise“ oder gar „Neurasthenie“ zufrieden gab. Wenn Sie mich nun fragen, meine Herren, ob sich derartige Trugschlüsse auch ohne Zuhilfenahme der Bronchoskopie hätten vermeiden lassen, so glaube ich, das für die große Mehrzahl bejahen zu können. Der Hauptfehler, der diese falschen Diagnosen verschuldet, beruht auf einer mangelhaften Anamnese oder, falls diese gründlich erhoben wurde, auf der unrichtigen Bewertung der vom Patienten geschilderten Symptome. Wohl bei keinem anderen Krankheitsbild kann der Zweifel an der Richtigkeit der Angaben des Patienten so verhängnisvoll werden wie bei der Aspiration eines Fremdkörpers. Leider stehen uns nun nicht immer charakteristische anamnestische Anhaltspunkte zur Verfügung; dies gilt ganz besonders bei den Kindern ärmerer Klassen, die infolge mangelhafter Aufsicht der Gefahr der Fremdkörperaspiration in viel höherem Maße ausgesetzt sind als die Kinder wohlhabender Familien. Furcht vor Strafe macht die Kleinen zuweilen verstockt, wie das der von *Helferich* beobachtete Fall zeigt. Es handelte sich um einen Jungen, der einen eisernen Haken aspiriert hatte. Trotz eines heftigen Erstickungsanfalles verschwieg er seinen Eltern die Begebenheit; die Kurzatmigkeit und der häufige Husten wurde für Keuchhusten gehalten, zumal dies Leiden in dem betreffenden Dorfe gerade epidemisch war. Erst als schwerere Symptome auftraten, legte der Kleine ein Geständnis ab. Auch bei Erwachsenen läßt uns die Anamnese mitunter im Stich. So aspirierte ein Tapezierer einen Nagel, den er im Munde hielt, als er, auf einer Leiter stehend, von einem epileptischen Anfall betroffen zu Boden stürzte. Er wußte nicht, was mit ihm vorgegangen war. Erst nach Jahren entdeckte man den Fremdkörper zufällig im Röntgenbild, das mit Rücksicht auf die eigenartigen, streng auf die rechte Seite beschränkten Lungenveränderungen angefertigt wurde. Ein Morphinist, der die Nadel einer Pravazspritze zwischen den Zähnen hielt, nachdem er sich vorher eine größere Masse Morphium injiziert hatte, schlief rasch ein und aspirierte die Nadel tief in die Lunge, ohne durch einen Hustenstoß geweckt zu werden. Erst am anderen Morgen bemerkte er das Fehlen der Nadel. Zähne, Gebißplatten und Kragenknöpfe sind im Schlaf den gleichen Weg gewandert. Aber auch im wachen Zustande geraten Fremdkörper manchmal in die tieferen Luftwege, ohne daß ein Hustenanfall oder sonstige Erscheinungen der Aspiration unmittelbar folgen. Die Literatur weist zwei Fälle auf, in denen bei endolaryngealen Eingriffen sich die Ansatzstücke von Kehlkopfzangen lösten und in der Tiefe verschwanden, ohne die geringste Reaktion hervorzurufen. Hier mag die vorausgeschickte Applikation von Cocain den Ausfall der Reflexe erklären. Die Erfahrung

lehrt aber, daß hin und wieder auch bei normaler Reflexerregbarkeit in wachem Zustande die Aspiration eines Fremdkörpers symptomlos verläuft.

Die Fälle, die ich Ihnen eben erwähnte, stellen die Ausnahmen dar. In der Regel wird uns von den Patienten oder bei Kindern von den Angehörigen ein sehr charakteristischer Symptomenkomplex geschildert. Es würde mich zuweit führen, wollte ich Ihnen hier die gesamte Symptomatologie eingehend darstellen. Ich werde bei der Besprechung der verschiedenen Fremdkörpergruppen auf Einzelheiten noch zu sprechen kommen und beschränke mich jetzt darauf, Sie auf einige prinzipiell wichtige Gesichtspunkte aufmerksam zu machen, die zugleich auch von diagnostischer Bedeutung sind.

Die Kleinheit der kindlichen Verhältnisse bringt es mit sich, daß die Fremdkörper viel häufiger als beim Erwachsenen im Larynx stecken bleiben. Da sie sich mit Vorliebe in der Glottis einkeilen, bewirken sie meist völlige Aphonie und eine mehr oder weniger ausgesprochene Dyspnoe, zuweilen sofort den Erstickungstod. Passieren die Fremdkörper den Larynx, so dringen sie wiederum seltener als beim Erwachsenen in die Bronchien ein, sie werden relativ häufig in der Trachea aufgehalten. Hier bleiben sie oft längere Zeit beweglich; man hört bei den Hustenstößen ein eigenartiges Ventilgeräusch, das *L. v. Schrötter* als „Floppgeräusch" bezeichnet hat und das man nachahmen kann, wenn man bei gespitzten Lippen die Luft in dünnem Strahle ausbläst und dann plötzlich die Zunge nach vorne stößt. Das Geräusch entsteht beim Anprallen des Fremdkörpers im subglottischen Raum. Da dies die engste Stelle zwischen Glottis und Bifurkation darstellt, verankern sich namentlich Fremdkörper mit rauher Oberfläche nicht selten an diesem Ort. Fast ausnahmslos bewirken sowohl die hier feststeckenden wie die frei in der Trachea beweglichen Fremdkörper schwere Atemnot und häufige Hustenanfälle, die einen eigentümlichen, dem Crouphusten ähnlichen Klangcharakter haben. Fremdkörper von noch kleinerem Kaliber dringen in die Bronchien selbst, und zwar häufiger in den größeren, mehr gestreckten rechten als in den kleineren, steiler von der Trachea abzweigenden linken Bronchus. Hier treten nun ganz analoge Verhältnisse ein wie beim Erwachsenen, so daß wir die weiteren Erörterungen für die verschiedenen Lebensalter gemeinsam anstellen können.

Die Schwere der Lungenveränderungen, die der Aspiration eines Fremkörpers folgen, ist zunächst abhängig von der Größe des abgeschlossenen Gebietes. Bei völliger oder nahezu völliger Verlegung eines ganzen Bronchus finden Sie ein ausgesprochenes Nachschleppen der befallenen Seite; das Herz ist stark verlagert, das Atemgeräuch ganz aufgehoben oder doch sehr deutlich abgeschwächt und mit mehr oder weniger zahlreichen Rasselgeräuschen untermischt; ich möchte aber erwähnen, daß auch bei völligem Abschluß in den ersten Stunden nach der Fremdkörperaspiration ein dem abgeschwächten Vesikuläratmen sehr ähnliches Geräusch erhalten bleiben kann, das wohl auf die Bewegung der noch nicht völlig resorbierten Luft zu beziehen ist. Die Perkussion zeigt deutliche Verkürzung des Schalls oder selbst intensive Dämpfung. Der Pektoralfremitus ist mehr oder weniger hochgradig abgeschwächt. Die letzten beiden Symptome führten wiederholt zur Annahme eines pleuritischen Exsudates, während es sich um ausgedehnte Atelektasen handelte; deshalb führten die Probepunktionen fast immer zu einem negativen Resultat.

Ein so vollkommener Abschluß tritt aber nur ausnahmsweise ein. Meist kann die Luft im Inspirium noch an dem Fremdkörper vorbei, weil in dieser Atmungsphase der Bronchus einen größeren Querschnitt besitzt als im Exspirium und namentlich im forcierten Exspirium beim Husten. Wir haben es dann mit einem Zustande zu tun, in dem der Druck im Exspirium bedeutend steigt, weil bei der Ausatmung nicht die gleiche Menge Luft entleert wird, wie durch die Einatmung aufgenommen wurde. Dieser Zustand schafft die Voraussetzung für die Entstehung von Erweiterungen der Bronchien und durch Zerreißung der Alveolen zu interstitiellem Emphysem. Während reichliche Sekretmassen erzeugende Bronchiektasien eine fast regelmäßige Begleiterscheinung chronisch obturierender Fremdkörper bilden, gelangt das interstitielle Emphysem nur selten, und zwar immer nur im akuten Zustande zur Beobachtung. Nach den an Tieren angestellten Untersuchungen unterliegt es aber keinem Zweifel, daß interstitielles Emphysem eine sehr häufige Folge der Aspiration eines Fremdkörpers ist, und zwar braucht es durchaus nicht auf die Lunge selbst beschränkt zu bleiben; es kann auf das Mediastinum und selbst die den Brustkorb bedeckenden Weichteile übergreifen.

Überaus selten verläuft der Lungenprozeß aseptisch, denn wohl mit jedem Fremdkörper dringen Mikroorganismen ein, die ihm entweder primär anhaften oder sich ihm bei der Passage durch den Mund beigesellen. Es kommt zu Fieber, zu eitriger Bronchitis, zu pneumonischen und pleuritischen Prozessen, vereinzelt zu Lungenabsceß oder metastatischen Eiterungen. Auch akute Sepsis kam zur Beobachtung. Wie bei anderen chronischen Eiterungen führen auch die hier in Frage kommenden Entzündungen zuweilen eine amyloide Degeneration von Milz, Leber und Nieren herbei.

Die behinderte Respiration sowohl wie die entzündlichen Prozesse zwingen das Herz zu vermehrter Arbeit, der es nicht immer gewachsen ist. Als Folge der Herzinsuffizienz begegnen wir relativ häufig Auftreibungen der Endphalangen an Händen und Füßen, den sogenannten Trommelschlägerfingern.

Je nachdem nur eine lokale Reizung der Bronchialschleimhaut oder ein ausgedehnter entzündlicher Prozeß des peripheren Lungenabschnittes oder der Pleura durch den Fremdkörper ausgelöst wird, weichen die Ergebnisse der physikalischen Untersuchungsmethoden so weit voneinander ab, daß sich allgemein gültige Normen kaum aufstellen lassen. Sie finden alle Übergänge von den schwersten Veränderungen bis zum völligen Fehlen irgend welcher krankhafter Zeichen. Bis zu einem gewissen Grade charakteristisch für Fremdkörper ist die einseitige isolierte Erkrankung eines der beiden Unterlappen oder des rechten Mittellappens, namentlich wenn sich das Leiden im Lauf der Zeit wenig oder gar nicht verändert. Kavernensymptome werden auch in chronischen Fällen aus dem Grunde fast immer vermißt, weil es sich wohl nie um die Bildung so großer Hohlräume wie bei der Lungentuberkulose handelt, sondern um eine mehr diffuse Erweiterung des abgeschlossenen Bronchialgebietes. An das „Floppgeräusch" erinnernden Ventilgeräuschen begegnen wir nur selten bei flachen Fremdkörpern (Münzen), die bei forcierten Exspirationsbewegungen ihre Richtung zum Luftstrome zu verändern vermögen.

Außerordentlich schwankt auch die Art und Menge des Sputums in den einzelnen Fällen. Relativ oft begegnen wir bei längerer Verweils-

dauer eines Fremdkörpers großen Massen eines dreischichtigen Sputums, das aus bronchiektatischen Kavernen stammt und zuweilen einen sehr penetranten Geruch besitzt. Scharfkantige Fremdkörper führen nicht selten zu blutigen Beimengungen, nur ausnahmsweise zu schwereren Blutungen. Das regelmäßige Fehlen von Tuberkelbacillen legt den Verdacht einer Fremdkörperaspiration nahe; andrerseits spricht auch ein positiver Befund nicht mit Sicherheit gegen ein solches Ereignis.

Die Untersuchung mit dem Kehlkopfspiegel gestattet uns manchmal, den Fremdkörper zu sehen. Kratzeffekte und blutige Sugillationen der Schleimhaut des weichen Gaumens, des Pharynx, vor allem des Larynx und der Trachea sind, falls instrumentelle Eingriffe nicht vorausgingen, in hohem Grade verdächtig, doch treffen wir solche Hinweise nur ausnahmsweise bei scharfen oder spitzen Fremdkörpern, kurze Zeit nach ihrem Eindringen.

Ein viel zuverlässigeres Hilfsmittel besitzen wir in den Röntgenstrahlen, mit denen wir oft in einem Augenblick Klarheit über die Sachlage gewinnen. Strenge Kritik ist aber auch diesem Mittel gegenüber am Platz und schon oft hat sich das allzu große Vertrauen auf seine diagnostische Leistungsfähigkeit bitter gerächt. Weil sich die Wirbel und Rippen im Röntgenbild scharf abheben, hielt man sich zu dem Schluß berechtigt, daß auch die in die Bronchien aspirierten Knochenstücke einen deutlichen Schatten erzeugen würden. Eher das Gegenteil ist der Fall! Knochen und Körper von ähnlicher Dichte markieren sich im linken Bronchus fast nie, im rechten sehr selten. Wir dürfen nicht vergessen, daß links der intensive Herzschatten sehr viel verdeckt und daß rechts die Schatten der doch vorwiegend kleinen Fremdkörper durch die viel dichteren und größeren der Rippen bis zur Unkenntlichkeit abgeschwächt oder aufgehoben werden. Größere Hoffnungen auf einen positiven Befund dürfen wir bei metallischen Fremdkörpern hegen, aber auch hier uns nicht allein auf das Röntgenbild verlassen. Um nur ein Beispiel zu erwähnen, teilte mir Kollege *Burger* in Amsterdam mit, daß die Darstellung einer Münze im Röntgenbild nicht gelungen sei, die er mit der Bronchoskopie im rechten (!) Bronchus fand.

Demnach berechtigt uns nur der positive Befund im Röntgenbild zu einer sicheren Diagnose. Hervorgehoben sei, daß es auch bei positivem Ausfall der Röntgenuntersuchung nicht immer ganz leicht ist, zu entscheiden, ob ein Fremdkörper im Oesophagus oder der Trachea, beziehungsweise dem Anfangsteil der Bronchien steckt.

Viel häufiger als der Fremdkörper selbst markiert sich auf dem Schirm meist deutlicher als auf der Platte eine mehr oder weniger ausgesprochene Verdunkelung und Verschleierung der erkrankten Seite, die entweder auf geringeren Luftgehalt und Verdichtungserscheinungen der Lunge oder auf Ansammlung von Exsudat im Pleuraraum und pleuritische Schwarten, meist auf eine Kombination dieser Dinge bezogen werden muß. Entsprechend der geringeren Exkursionsfähigkeit der kranken Seite steht das Zwerchfell hier im Gegensatz zur gesunden hoch und bewegt sich nur in geringem Maße; auch die Beweglichkeit der Rippen ist verringert, die Intercostalräume erscheinen schmäler, die Winkel zwischen Rippen und Wirbelsäule spitzer, die Wirbelsäule ist manchmal nach der kranken Seite hin verbogen. Verlagerungen des Herzens und der großen

Gefäße treten deutlich hervor und bei hochgradiger oder völliger Verlegung eines ganzen Bronchus sieht man, wie das Herz beim Inspirium eine pendelnde Bewegung nach der erkrankten Seite ausführt und beim Exspirium wieder in die vorherige Lage zurückkehrt. Auf dieses Phänomen hat *Holzknecht* zuerst aufmerksam gemacht.

Wenn wir also das Röntgenbild nicht ausschließlich daraufhin ansehen, ob ein Fremdkörperschatten vorhanden ist oder nicht, sondern alle eben geschilderten Erscheinungen mit berücksichtigen, so wird das Ergebnis sicher viel weniger oft als negativ zu bezeichnen sein, als es bisher geschah. Sicher wäre es verkehrt, stets bei einem derartigen Befund auf das Vorhandensein eines Fremdkörpers zu schließen, denn abgesehen davon, daß der Fremdkörper schon ausgehustet sein kann, treffen wir auch bei anderen nicht durch Fremdkörper bedingten Leiden ganz ähnliche Bilder. Immerhin müssen wir bei ausgesprochen einseitigen Erscheinungen, selbst wenn die Anamnese keinen Anhaltspunkt bietet, an die Möglichkeit einer Fremdkörperaspiration denken. Das vorwiegende oder isolierte Befallensein der abhängigen Teile einer Lunge verstärkt einen solchen Verdacht, da wir ja wissen, daß im Gegensatz zu dem häufigsten Lungenleiden, der Tuberkulose, die Fremdkörper gerade in diesen Abschnitten Veränderungen hervorzurufen pflegen.

Auf die Bedeutung des Röntgenbildes mußte ich etwas ausführlicher eingehen, um Sie vor den Fehlern zu warnen, die eine unkritische Bewertung dieses an sich so vorzüglichen Hilfsmittels für viele Patienten mit sich gebracht hat. Ganz besonders betonen möchte ich nur noch, daß der völlig negative Befund der physikalischen Untersuchungsmethoden und des Röntgenbildes die Anwesenheit eines Fremdkörpers auszuschließen nicht gestattet. Wir sind nicht nur berechtigt, sondern verpflichtet, in zweifelhaften Fällen die direkten Methoden heranzuziehen, da wir in ihnen das diagnostisch bei weitem sicherste und gleichzeitig therapeutisch rationellste Mittel besitzen.

Über die Anwendung der direkten Methoden bei Fremdkörpern der Luftwege.

Viel umstritten ist die Frage, unter welchen Umständen die direkten Methoden auf natürlichem Wege und wann sie von der Tracheotomiewunde aus vorgenommen werden sollen. Ganz von selbst entscheidet sie sich, wenn die Trachea schon eröffnet ist oder wenn ein Versuch mit den oberen direkten Methoden die Unerreichbarkeit des Zieles ergeben hat. In anderen Fällen ist es schwer und fast unmöglich, allgemein gültige Regeln aufzustellen.

Bei eingekeilten Fremdkörpern ist zu berücksichtigen, ein wie großer Abschnitt der Lunge nicht mehr funktioniert, ob bei der Extraktion auf natürlichem Wege nicht dadurch Gefahr droht, daß der Fremdkörper im subglottischen Raum oder im Larynx stecken zu bleiben oder infolge ungünstiger Beschaffenheit seiner Oberfläche eine schwerere Verletzung dieser Teile herbeizuführen vermag, ob er, was namentlich für glatte Fremdkörper zutrifft, dem Extraktionsinstrument nicht vielleicht entschlüpfen und in den Bronchus der bisher unbetroffenen Seite geraten kann. Eine Reihe anderer Momente, wie das Vorhandensein eines für den speziellen Fall geeigneten Instrumentariums oder doch die Möglichkeit, sich ein

solches zu verschaffen, der Grad der zu überwindenden technischen Schwierigkeiten, schließlich auch die Erfahrung und die Geschicklichkeit des Arztes spielen eine wichtige Rolle.

Wie verschiedenartig sich die Verhältnisse selbst bei einem ganz bestimmten Fremdkörper gestalten, das möchte ich Ihnen an einem Beispiel zeigen. Nehmen Sie an, es handle sich um die Aspiration eines Kragenknopfes. Ein solcher Fremdkörper wird sich beim Kinde besonders leicht im Kehlkopfe festsetzen, zu schwerer Atemnot und völliger Aphonie führen. Ist reiner Sauerstoff zur Hand, so dürfte ein Versuch, durch Darreichung dieses Mittels die Atemnot zu bekämpfen und die Extraktion auf natürlichem Wege anzuschließen, erlaubt sein, anderenfalls müssen Sie sofort tracheotomieren und erst dann die Entfernung des Fremdkörpers versuchen.

Passiert der Fremdkörper bei der Aspiration die kindliche Glottis und tritt ein schwerer Hustenparoxysmus nach dem anderen, verbunden mit heftiger Atemnot, auf, so werden Sie ebenfalls mit der Tracheotomie nicht zögern. Dabei müssen Sie auf verschiedene Eventualitäten vorbereitet sein; entweder fördert der erste Hustenstoß nach Eröffnung der Trachea den Knopf nach außen oder in die Wundöffnung, wo er leicht zu fassen ist, oder Sie müssen ihn mittelst eines geraden Rohres in der Trachea selbst zu fassen suchen. Schließlich ist auch noch die Möglichkeit gegeben, daß der Kragenknopf vor, während oder nach dem Einschnitt in die Luftröhre in den subglottischen Raum, den Larynx, oder selbst durch diesen hindurch nach oben geschleudert wird. Zu ihrer großen Überraschung beobachten Sie dann, daß die Atemnot fast momentan behoben und der Fremdkörper in den Abschnitten unterhalb der Tracheotomie nicht zu finden ist. Über seinen Verbleib müssen Sie sich dann vergewissern.

Bei Erwachsenen gerät ein Kragenknopf in der Regel entweder gleich in einen Bronchus oder setzt sich doch, nachdem er eine Zeitlang zwischen Bronchien und subglottischem Raum hin- und hergeschleudert wurde, in einem Bronchus fest. Der Grad der sich anschließenden Lungenveränderung ist dann abhängig von der Lage des Fremdkörpers im Bronchus. Liegt der Hals des Knopfes quer zur Richtung des Luftstromes, so kann die Luft unbehindert an ihm vorbei streichen und Störungen der Lunge bleiben zunächst aus. Für die Extraktion bieten sich die denkbar günstigsten Bedingungen. Mit einem Häkchen oder einer Zange vermögen wir den Fremdkörper sicher zu fassen und ihn, gegen das Rohrende gestemmt, zu entfernen, ohne eine Behinderung der Atmung oder eine Verletzung des Larynx befürchten zu müssen. Stellt sich der Knopf so ein, daß die Platte quer zum Bronchus und das Köpfchen nach oben liegt, so ist schwere oder völlige Behinderung der Atmung der betreffenden Lunge die sichere Folge. Ein Extraktionsinstrument läßt sich zwar leicht an dem Köpfchen anlegen und dieses sich in das Rohr hineinziehen, die Platte des Knopfes schließt aber in diesem Fall das Rohrlumen unten ab und behindert bei der Passage des Fremdkörpers durch die Trachea und den Larynx die Atmung im hohen Maße. Ganz besonders ungünstig für die Lunge sowohl wie für die Extraktion gestalten sich die Verhältnisse, wenn, wie wir das zweimal in exquisit chronischen Fällen erlebten, die Knopfplatte quer zum Bronchus und das Köpfchen nach unten liegt.

Die Atmung auf der befallenen Seite ist hochgradig behindert. Bei längerem Verweilen kommt es zu schweren interstitiellen Veränderungen

und zu ausgedehnten Bronchiektasien. Große Sekretmassen entleeren sich fortgesetzt an dem Fremdkörper vorbei. Durch häufige Hustenstöße, bei denen die Bronchialwand gegen die Knopfplatte angepreßt wird, bilden sich um diese herum Granulationen oder gar Narben, welche die Übersicht außerordentlich erschweren. Das einzige Instrument, mit dem man zwischen Bronchialwand und Knopfplatte vorbei kommen und den Fremdkörper gegen das Rohr anstemmen kann, ist das Häkchen. Die Extraktion mit einem solchen Instrument wäre aber äußerst gewagt; abgesehen von der behinderten Respirationsmöglichkeit bei der Passage des Fremdkörpers durch Trachea und Larynx droht die Gefahr, daß der Knopf unterwegs verloren geht und in den Bronchus der allein noch funktionsfähigen Lunge aspiriert wird. Sofortige Erstickung könnte die Folge sein und mit der Tracheotomie kämen wir vielleicht zu spät. Auf Grund dieser Überlegung verzichtete *Killian* in seinem Falle auf die obere Bronchoskopie und nahm die Bronchoskopie von der trachealen Wunde aus vor. In dem schon früher von mir erwähnten Falle durfte ich aus dem Grunde die Extraktion auf natürlichem Wege wagen, weil mir ein durchaus zuverlässiges Instrument, die im Prinzip von *Morton* ersonnene, von *Brünings* verstärkte Kragenknopfzange, zur Verfügung stand (cf. Fig. 31, S. 434). Erwähnen möchte ich, daß mir die Extraktion mit dieser Zange nicht glückte, weil ein vorwiegend an der medialen Wand des Bronchus und oberhalb der Knopfplatte entstandener Narbenwulst den Fremdkörper so festhielt, daß er bei starkem Zug nicht folgte. Durch die Traktionen geriet der Knopf in eine günstigere Position, ich konnte ihn mit der Krallenzange am Halsteil fassen und ihn dadurch frei machen, daß ich das nach außen stehende und sich am Oberlappen anstemmende Köpfchen medialwärts drehte und gleichzeitig über den stenosierenden Wulst an der medialen Bronchialwand hinaufhob.

Dies eine Beispiel mag Ihnen zeigen, meine Herren, wie wichtig es ist, die Chancen der verschiedenen Maßnahmen abzuwägen, ehe Sie sich für den einen oder den anderen Weg entscheiden. Zugleich bitte ich Sie, daraus die Lehre zu ziehen, daß Sie in jedem Fall zur Tracheotomie vorbereitet sein müssen, wenn die direkte obere Laryngo-Tracheo-Bronchoskopie irgend welche Gefahr für das Leben des Patienten in sich zu schließen scheint.

Um Ihnen eine Vorstellung von den bisherigen Leistungen der direkten Methoden bei der Behandlung aspirierter Fremdkörper zu geben, habe ich sämtliche publizierten und außerdem alle Fälle, über die ich durch private Mitteilungen Kenntnis erhielt, nach verschiedenen Gesichtspunkten geordnet. Eine wichtige Rolle spielt die Art des Fremdkörpers. Unser Material zerfällt, wenn ich dem von *Killian* aufgestellten Schema folge, in folgende Gruppen:

I. Harte Fremdkörper.

1. Fremdkörper, die sich hauptsächlich in einer Dimension ausdehnen (22 Nadeln, 2 Nadeln mit Faden, 2 Nadeln, die als Schießbolzen verwandt wurden, 1 Haarnadel, 1 Sicherheitsnadel, 1 Kompaßnadel; 17 Nägel, 6 Fischgräten, 2 Schrauben, 1 Stahlfeder), zusammen 55 Fälle.

2. Fremdkörper, die sich in zwei Dimensionen ausdehnen (7 Münzen, 1 Hosenknopf, 1 Druckknopf, 5 glatte Steine, 1 Metallklammer), zusammen 15 Fälle.

3. Fremdkörper von dreidimensionaler Ausdehnung:

a) glatte (2 Glasperlen, 1 Kirschkern, 1 Mignonlämpchen, 3 Kaffeebohnen, einmal 2 Pfefferkörner, 2 Olivenkerne, 1 Dattelkern, 1 Schuhknopf, 1 *Schrötter*scher Bolzen), zusammen 13 Fälle;

b) rauhe (3 Zwetschgensteine, 5 Pflaumenkerne, 1 Aprikosenkern, 41 Knochen, 2 Haselnußschalen), im ganzen 52 Fälle;

c) mit komplizierter Oberfläche (1 Molarzahn, 3 Gebisse, 1 Zahnprothese [Brücke], 3 Bleiplomben, 1 Stück Kupfer, 1 Korsettöse, 1 Schuhhaken, 1 eiserner Haken, 1 Bilderhaken zum Einschrauben, 5 Kleiderhaken, 3 Curettenansätze, 1 Strumpfbandklemme, 1 Metallknopf, 2 Messingklammern, 1 Manschettenknopf, 9 Kragenknöpfe, 1 Stück Glas, 1 Stück Porzellan), zusammen 37 Fälle.

Eine besondere Gruppe bilden die aus verschiedenem Material bestehenden Hohlkörper (12 Kanülen, 1 Drainrohr, 3 Zinnpfeifchen, 3 Blech- und Messinghülsen, 1 Federpose, 2 Pfeifenmundstücke, 1 Pfeifenstiel, 1 Trompetenteil), zusammen 24 Fälle.

Eine Zwischenstellung zwischen weichen und harten Fremdkörpern nehmen die von Holz- bis Korkkonsistenz ein (5 Stücke Holz, 2 Tannenzapfenteile, 1 Lorbeerfruchtschale, 1 Teil eines Apfelkerngehäuses, 2 Stücke Kork), zusammen 11 Fälle.

II. Die nicht harten Fremdkörper.

1. Die leicht bröckelnden Pflanzenfruchtkerne (1 Eichel, 1 Weizenkorn, 6 Getreidekörner, 13 Sonnenblumensamen, 5 Melonen- und Kürbiskerne, 1 Apfelsinenkern, 1 Apfelsinenfruchtboden, zwölfmal Fragmente von Kokos, Hasel-, Wal- und Erdnußkernen, 2 Erbsen, 28 Bohnen), zusammen 70 Fälle.

2. Die Ähren, 2 Fälle.

3. Die ganz weichen (1 Stück Birne, 1 Stück Rübe, 1 Stück einer Apfelschale, 1 Stück eines Blattes), 4 Fälle.

4. Weiche, animalische Gewebe (1 lebender Blutegel, 3 Stücke Fleisch, 1 Flaumfeder, 1 Federfahne, dreimal Teile von Eierschalen), zusammen 9 Fälle.

5. Die in den tieferen Luftwegen sich bildenden oder in sie perforierenden Entzündungsprodukte (1 Sequester des Ringknorpels, einmal Tumorbestandteile des Larynx, die in die Trachea gefallen waren, zweimal diphtherische, verkrustete Membranen der Trachea und der Bronchien, einmal die Trachea ausfüllende verkrustete Schleimmassen bei einer tracheotomierten Tuberkulösen, viermal in die Trachea und Bronchien perforierende Lymphdrüsenmassen), zusammen 9 Fälle.

Um Sie nicht mit Details zu ermüden, möchte ich aus diesen Gruppen nur die Punkte heraus greifen, die mir von besonderem Interesse zu sein scheinen.

Die meisten Nadeln waren Vorstecknadeln, Tuchnadeln mit Glas- oder Porzellanköpfen und Nadeln, die als Schießbolzen Verwendung fanden. Sie wurden stets mit dem Kopf voraus aspiriert, so daß die Spitze nach oben sah. Schwerere Reaktionserscheinungen fehlten oft und die Extraktion gelang auch nach längerem Verweilen des Fremdkörpers im allgemeinen leicht. Schwierigkeiten traten nur auf, wenn die Nadelspitze eingespießt und nicht frei zu bekommen war; in solchen Fällen muß man die Nadeln abknicken oder zerbrechen. Dünne Nadeln ohne größere Köpfe dringen sehr weit in den Bronchialbaum, unter Umständen ins Lungengewebe selbst

ein, wo sie der bronchoskopischen Diagnose und Therapie nicht mehr zugänglich sind.

In manchen Beziehungen ähnlich wie die Nadeln verhalten sich die Nägel und Schrauben, vorausgesetzt, daß der Kopf keine scharfen Kanten und Vorsprünge aufweist. Ist dies der Fall, so kommt es zu mechanischen und entzündlichen Reizungen der Bronchialwand, zu Granulationsbildungen und bei längerem Verweilen zu Stenosen, aus denen die Fremdkörper nur schwer zu befreien sind. Wir werden über die Behandlung der in Stenosen eingekeilten Fremdkörper später noch zu sprechen haben.

Relativ harmlos sind die platten Fremdkörper. Sie stellen sich in der Richtung des Luftstromes ein, behindern die Atmung wenig, rufen nur selten schwerere Erscheinungen hervor und lassen sich meist auf natürlichem Wege entfernen. Im Gegensatz zur Speiseröhre treffen wir beim Kinde nur äußerst selten Münzen im Tracheobronchialbaum; bei unserem Material unter 7 Fällen nur einmal. Auch hier drang der Fremdkörper nicht gleich in die Luftwege, sondern geriet vom Oesophagus durch Perforation der hinteren Luftröhrenwand in die Trachea.

Für die glatten Fremdkörper ist es bis zu einem gewissen Grade charakteristisch, daß sie ihren Sitz gern verändern, dem Extraktionsinstrument leicht entschlüpfen, bei der Bronchoskopie in das Rohr oder durch dasselbe nach außen geschleudert werden.

Von den rauhen Fremdkörpern nehmen die Knochen die wichtigste Stelle ein. Die Zahl der beobachteten Fälle ist bei unserem Material die relativ größte. Sie beträgt 41. Während sonst das Kindesalter ein bei weitem größeres Fremdkörperkontingent stellt, kehrt sich dies Verhältnis bei den Knochen um; wir begegnen nur 9 Kindern und bei diesen nur 4 Knochen in den Bronchien, 5 im Larynx, im subglottischen Raum und in der Trachea. Bei den 32 Erwachsenen, von denen 18 das 40. Lebensjahr überschritten hatten — ein Umstand, der vielleicht darauf hindeutet, daß defektes Gebiß eine Prädisposition für das Eindringen von Knochen schafft —, fand sich der Fremdkörper nur einmal in der Höhe der Bifurkation, sonst stets in den Bronchien und sehr oft in den Bronchialzweigen. Die Reaktionserscheinungen sind in der Regel schwererer Art. Die scharfen Vorsprünge und Kanten reizen die Bronchialwandung fortgesetzt. Es kommt zu Erosionen, zuweilen stärkeren Blutungen und recht schnell zu Granulationen, die das Lumen des Bronchus auch dann verlegen, wenn der Knochen flach ist. Damit sind dann alle Bedingungen für schwere Schädigungen auch des peripheren Lungenabschnittes gegeben. Die Extraktion gestaltete sich oft recht mühsam, hauptsächlich wegen der sehr reichlichen Sekretmassen, die sich neben dem Fremdkörper vorbei ergossen und wegen der Blutungen, die auftraten, sobald man die Granulationen verletzte. Es nimmt uns deshalb nicht wunder, daß man nicht immer gleich beim ersten Versuch zum Ziele kam. Es mußte in 4 Fällen 2mal, in 2 Fällen 3mal, in je einem Fall 4-, 5- und 6mal die obere Bronchoskopie und in einem nach vergeblichem Versuch mit der oberen Bronchoskopie noch 8mal die untere Bronchoskopie ausgeführt werden. Immerhin gelang die Extraktion mit oberer Bronchoskopie bei Erwachsenen 19mal. In Zukunft dürfte sich dieses Verhältnis noch günstiger gestalten, da wir jetzt in der Krallenzange von *Brünings* ein ausgezeichnetes Extraktionsinstrument besitzen, mit dem man den Fremdkörper nur an der Spitze oder einer Kante zu fassen braucht, um seiner Extraktion ganz sicher zu sein.

Die Gruppe der Fremdkörper mit komplizierter Oberfläche schließt so verschiedenartige Gebilde ein, daß sich hier kaum gemeinsame Gesichtspunkte aufstellen lassen. Über die Kragenknöpfe habe ich Ihnen das Wichtigste schon mitgeteilt. Bemerken möchte ich noch, daß bisher nur in 2 Fällen die Extraktion auf natürlichem Wege gelang und daß 5mal schwerere Stenosen bestanden.

Bei den Hohlkörpern sind die geraden von den gebogenen zu unterscheiden. Gerade und speziell an beiden Seiten offene wie die auf gewöhnlichen Federhaltern angebrachten Messing- und Blechhülsen lassen sich schlecht erkennen, besonders wenn der obere Rand etwa durch Schleimhautschwellung verborgen und die Innenwand des Hohlkörpers mit Sekretmassen bedeckt ist. Wir müssen unsere ganze Aufmerksamkeit auf die Bronchialwand richten und festzustellen suchen, von welchem Punkte ab nach abwärts die Bronchialringzeichnung unterbrochen oder wo bei entzündlicher Schwellung die rote Farbe der Bronchialwand undeutlich wird. Bei den Zinnpfeifchen und ähnlichen Hohlkörpern machte man wiederholt die interessante Beobachtnng, daß diese Gebilde beim Husten oder wenn sie in das Rohr hineingezogen wurden, musikalische Geräusche hervorbrachten. Leichter zu erkennen und zu entfernen sind die Trachealkanülen, nur muß man dafür Sorge tragen, daß die Trachealöffnung, die große Neigung zur Verengerung zeigt, sobald die Kanüle nicht mehr in ihr steckt, genügend weit ist; die Erweiterung läßt sich unblutig, schnell und sicher durch Spreizung eines eingeführten Nasenspeculums erreichen. Bedenklich wird die Situation nur, wenn bei einem Hustenstoß der nach oben liegende Teil der Kanüle in den Bronchus der anderen Seite hineingerät. *Pieniazek* erlebte dies einmal; er drängte kurz entschlossen die Kanüle wieder in ihren ursprünglichen Sitz im rechten Bronchus zurück und wandte so die Erstickungsgefahr ab.

Eine besonders wichtige Gruppe bilden sowohl wegen der großen Zahl wie auch wegen ihrer Gefährlichkeit die leicht bröckelnden halbweichen Fruchtkerne. Von den 70 Fällen entfallen nur 5 auf die Zeit nach dem 10. Lebensjahr; diese alle genasen. Bei den übrigen 65 Fällen haben wir eine unverhältnismäßig große Sterblichkeit; es gingen 19 Patienten zugrunde! Als relativ am ungefährlichsten repräsentieren sich die Sonnenblumensamen; vielleicht ist aber auch der Umstand, daß von den 13 Fällen nur 1 Kind zugrunde ging, auf die besondere Geschicklichkeit und gute instrumentelle Ausrüstung Dr. *Schneiders* in Moskau zu beziehen, der alle diese Sonnenblumensamen — eine in Rußland besonders häufige Fremdkörperart — in den letzten 18 Monaten extrahierte. Recht heimtückisch verhalten sich die Bohnen. Nach einem initialen Anfall von Krampfhusten keilen diese Fremdkörper sich meist in einen Bronchus ein und verursachen anfänglich nur mäßige Atemnot, da die Luft an den noch glatten Gebilden vorbeistreichen kann. Allmählich aber nehmen sie durch Quellung an Kaliber zu, werden vielleicht noch einige Male in die Trachea geworfen, setzen sich aber dann endgültig im Bronchus fest und schließen eine ganze Lunge von der Atmung aus. Der kindliche Organismus paßt sich bis zu einem gewissen Grade — meist ohne bedrohliche Symptome — den veränderten Atmungsverhältnissen an, da die gesunde Lunge für die befallene kompensatorisch eintritt. Hinter dem Fremdkörper kommt es zu mehr oder weniger vollständiger Atelektase der Lunge und der Bronchial-

baum füllt sich mit Sekret. Diese Erscheinungen gehen mit Fieber und Entzündung einher, so daß die Gefahr für das Leben des Kindes noch nicht beseitigt ist, wenn die Extraktion auch gelingt. Unendlich groß wird sie aber, wenn die Bohne aus dem Bronchus herausgezogen wird, entschlüpft und in den Bronchus der anderen Seite gerät. Es tritt fast momentane Erstickung ein, weil die vorher abgeschlossene Lunge funktionsuntüchtig geworden ist.

Die mit oberer Bronchoskopie erzielten Resultate sind recht wenig ermutigend. Nur einmal gelang die Entfernung der Bohne im ganzen. In den übrigen 8 Fällen brach sie in Stücke, 2 der Fälle kamen nach länger dauernder Bronchitis ohne Tracheotomie davon, während bei dreien nach der Entfernung der Hauptmasse des Fremdkörpers wohl infolge wiederholten Eingehens mit dem Rohre eine subglottische Schwellung auftrat, die nachträglich noch die Tracheotomie erheischte. 3 Fälle starben, 2 während der oberen Bronchoskopie selbst an Erstickung, der dritte, ein kleines Kind von 14 Monaten, das schon mit doppelseitiger Pneumonie und 40° Fieber auf den Operationstisch kam, bald nach der Bronchoskopie. Wesentlich günstigere Erfahrungen sammelte man mit der unteren Tracheo-Bronchoskopie. Zunächst gelang es mehrfach, die Bohne in einem Stück zu extrahieren; ferner starben von den 19 Fällen nur 5, und zwar 1 Kind, das schon vor der Bronchoskopie in Agone lag, ein zweites von einem Jahr, bei dem ein Stück Bohnenschote im Bronchus zurückblieb, ein anderes von 21 Monaten, weil die Eltern trotz dringender Vorstellungen erst am 2. Tage ihre Einwilligung zu einem operativen Eingriff gaben, ein fünfjähriges Kind, das die Bohne schon 3 Tage und ein zweijähriges, das sie gar schon 6 Tage im Bronchus trug. Angesichts dieser Tatsachen, glaube ich mit allem Nachdruck vor der oberen Bronchoskopie bei gequollenen und erweichten Bohnen warnen zu müssen, solange wir nicht ein sicheres Mittel besitzen, die Bohne im Bronchialbaum zum Schrumpfen zu bringen. Da wir von oben mit den meist recht dünnen Röhren uns keine klare Vorstellung von der Größe der Bohnen machen können und nicht vorher zu entscheiden vermögen, ob sie durch den subglottischen Raum und die Glottis hindurchgehen, laufen wir stets Gefahr, den Patienten an Erstickungstod zu verlieren. Zudem lassen sich Zertrümmerungen der Bohne, wobei Fragmente in den gesunden Bronchus aspiriert werden können, und Schädigungen der Bronchialwand durch die Extraktionsinstrumente mit unterer Bronchoskopie sicher häufiger vermeiden.

Eine noch größere Mortalität als die Bohnen liefern die Getreidekörner — 7 Fälle mit 3 tödlichen Ausgängen — und die Fragmente der verschiedenen Arten Nußkerne (12 Fälle, von den 5 starben); der Tod trat ein: 1mal infolge mangelhafter Untersuchung — es wurde nur der rechte Bronchus inspiziert, während die Nußteile im linken Bronchus steckten —, 1mal bestand schon Bewußtlosigkeit und Lungenödem vor der Bronchoskopie, ein anderes Mal steckte der Fremdkörper bereits eine Woche im Bronchus und hatte einen Decubitus der Schleimhaut erzeugt. Ein Kind ging 8 Wochen nach der bronchoskopischen Extraktion an Spondylitis cervicalis und Senkungsabszeß zugrunde; ein Kind starb an Chloroform-, zwei an Cocainvergiftung, eines wohl infolge Verabreichung verschiedener Giftstoffe. Von den geheilten Fällen wurden 6 mit oberer, 5 mit unterer Bronchoskopie behandelt.

Den Einfluß, den das Alter auf die Mortalität ausübt, erkennen Sie am besten aus folgender Tabelle:

Jahre	Zahl der Fälle	Todesfälle	% Mortalität
0—1	14	6	42·86 %
1—2	26	10	38·46 %
2—4	32	6	18·78 %
4—6	51	3	5·88 %
6—10	46	3	6·52 %
10—15	18	0	0 %
15—50	88	9	10·23 %
50 und mehr	18	2	11·11 %

Nicht angegeben ist das Alter 10mal, 8mal handelte es sich um Kinder, von denen 1 starb, 2mal um Erwachsene, die genasen.

Insgesamt haben wir bei 195 Kindern von 0—15 Jahren 29 Todesfälle = 14·88 %; bei 108 Erwachsenen 11 Todesfälle = 9·73 %. Die Mortalität überhaupt beträgt 40 auf 303 Patienten = 10·19 %.

Aus der Tabelle geht ohne weiteres hervor, daß die zarte Jugend eine relativ sehr große Mortalität aufweist. Daß wir in der Zeit vom 10. bis 15. Jahr keinen Todesfall zu verzeichnen haben, ist wohl nur ein Zufall, ebenso dürfen wir aus dem Umstand, daß die Mortalität im Alter über 50 Jahre etwas zunimmt, keinen weitgehenden Schluß ziehen.

Dem Sitz, Alter und Ausgang nach verteilen sich die Fremdkörper folgendermaßen:

Sitz des Fremdkörpers	Kinder	Erwachsene	Erfolg	Teilweiser Erfolg	Mißerfolg
Larynx	12	—	10	2	—
Subglottischer Raum . . .	5	—	2	1	2
Trachea	22	11	29	2	2
Rechter Bronchus	89	38	102	17	8
Bronchialzweig rechts . . .	9	18	21	2	4
Linker Bronchus	31	22	35	8	10
Bronchialzweig links . . .	3	5	6	1	1
Wechselnder Sitz im Bronchus	9	4	11	—	2
Seite des Bronchus ungenannt	11	5	14	2	—
Rechte Lunge	—	1	—	—	1
Linke Lunge	1	1	—	—	2
Beide Bronchien	1	—	1	—	—
Trachea und Bronchien . .	1	1	1	1	—
Zuerst Oesophagus, dann Trachea	1	—	1	—	—
Unbekannter Sitz	—	2	—	—	2
Summe	195	108	233	36	34

Völlige Heilung wurde erzielt in 233 Fällen, und zwar mit der direkten Laryngoskopie 13, mit der direkten Tracheo-Bronchoskopie 109, mit Bronchoskopie ohne Angaben, ob mit oder ohne Tracheotomie 3, Entfernung des Fremdkörpers mit oberer Bronchoskopie und später nachfolgender Tracheotomie 4, mit oberer Bronchoskopie nach vorheriger Tracheotomie und wieder verheilter Wunde 1, mit oberer direkter Laryngoskopie bei noch offener Trachealwunde 2, mit unterer Tracheo-Bronchoskopie bei vorhandener oder der direkten Untersuchung vorausgeschickter Tracheotomie 101mal. Mehrfach kam es dabei vor, daß die Fremdkörper ganz oder teilweise durch das Rohr hinaus geschleudert oder in dasselbe hinein geworfen oder doch durch die bronchoskopischen Manipulationen derart

gelockert wurden, daß ihre Expektoration der Entfernung des Rohres bald folgte; wir dürfen diese Fälle füglich mit zu den Erfolgen rechnen.

Teilweise Erfolge zählte ich 36mal, wesentliche Besserung des bestehenden Lungenleidens trat nach der Extraktion 7mal ein, doch konnte von einer völligen Heilung nicht mehr die Rede sein. In 5 Fällen wurde der Fremdkörper mit der ersten oberen Bronchoskopie entdeckt, weitere Extraktionsversuche aber verhindert; in einem dieser Fälle geschah die Entfernung von der Tracheotomiewunde aus, später im Blinden; über den Ausgang der anderen 4 Fälle ist nichts bekannt. Einmal geriet ein großer, im oberen Abschnitt der Trachea steckender Fremdkörper, der mit direkter Laryngoskopie zu sehen war, in die Tiefe und wurde während der Tracheotomie ausgehustet. Das Gleiche geschah unbemerkt mit zwei Fremdkörpern der Bronchien zwischen der zweiten und dritten oberen Bronchoskopie. Ein im rechten Bronchus steckender Melonenkern zerbröckelte bei der Extraktion, wobei offenbar Teile in den Mittellappenbronchus eindrangen; es kam zu einem Absceß des Mittellappens, der durch Pneumotomie eröffnet wurde. Ob nach diesem Eingriff Heilung erfolgte, ist unsicher.

Bei 15 Patienten, die alle dem Kindesalter angehörten, bestanden schon so schwere Erkrankungen, daß troß erfolgreicher Entfernung des Fremdkörpers der Tod eintrat. Ein Kind starb längere Zeit nach der Extraktion an einer Spondylitis cervicalis. In einem anderen Fall bezieht der Autor den tödlichen Ausgang auf den Umstand, daß nach Entfernung des Fremdkörpers das Kind intubiert statt tracheotomiert wurde. Die reichlich vorhandenen Sekretmassen konnten sich nicht genügend durch die enge Tube entleeren. Ferner starben 3 Erwachsene; einer nach über $^1/_2$ Jahr andauernder wesentlicher Besserung, die der Extraktion folgte, an einem Empyem der gesunden Seite; ein anderer, bei dem die Bronchoskopie erst in extremis vorgenommen wurde, an Lungenabsceß; ein dritter war durch unzweckmäßige Versuche, den Fremdkörper (Kanüle) von der Trachealfistel aus im Blinden zu fassen, und durch erfolglose Pneumotomie schon derartig geschwächt, daß er die sehr leicht auszuführende bronchoskopische Extraktion nur um wenige Tage überlebte.

Eigentliche Mißerfolge sind 34mal zu verzeichnen, von denen bei 20 Fällen auch die Diagnose mit den direkten Methoden nicht gestellt wurde. Mangelhafter Übung und ungenügender instrumenteller Ausrüstung möchte ich in 9 Fällen die Schuld zuschreiben; zwei von diesen kamen nachträglich durch Tracheotomie zur Heilung; ein anderer genas nach spontaner Expektoration des Fremdkörpers; die übrigen 6 starben, und zwar weil der Fremdkörper nicht entfernt werden konnte, 5mal, der sechste nach erfolgloser Pneumotomie an Verblutung bei dem Eingriff selbst. An Chloroformtod ging ein Kind verloren, noch ehe die Bronchoskopie zur Anwendung gekommen war; die Atmung kam auch nach der Extraktion nicht mehr in Gang. Bei 2 Kindern trat der Tod nach der Extraktion infolge von Cocainvergiftung ein und in 2 anderen ist die Wahrscheinlichkeit, daß die Summation verschiedener Giftstoffe den tödlichen Ausgang bewirkte, sehr groß. Versagen der einzig vorhandenen Lichtquelle (Umfallen der Lampe) führte bei einem tracheotomierten Kinde, das einen Aprikosenkern in der Luftröhre hatte, zur Erstickung. Der oberen Bronchoskopie selbst zur Last zu legen sind zwei Todesfälle bei Kindern, die erweichte Bohnen in einem Bronchus beherbergten.

Zweimal saßen die Fremdkörper so fest, daß sie nicht entfernt werden konnten. Mit unterer Bronchoskopie übersehen wurden zwei Fremdkörper, ein hohler Ansatz eines Federhalters und ein membranöser (Haut einer Bohnenschote), der vielleicht auch so weit in der Peripherie steckte, daß seine Entdeckung nicht gelang. Zu weit peripher, um mit Bronchoskopie sichtbar zu sein, saßen 3 Fremdkörper, 1 Nagel, 1 Flaumfeder, 1 Kern einer Kreosotpille. Bei dem Nagelfall versuchte man auch ohne Erfolg die Anwendung eines Elektromagneten; die Flaumfeder und Kreosotpille wurden später ausgehustet. Schwere entzündliche Erscheinungen machten die Auffindung der Fremdkörper zweimal (Pfefferkörner und Stahlfeder) unmöglich. In das Lungengewebe selbst eingedrungen und wohl deshalb unauffindbar war 1 Nadel, 1 kleiner Nagel und 1 Ähre. Eine andere Nadel wurde weder mit Bronchoskopie noch Oesophagoskopie aufgefunden. Nach den Symptomen zu schließen (Mediastinitis, Empyem) war sie wohl in das Mediastinum durchgebrochen. Schließlich gelang die Entfernung mit Bronchoskopie nicht in 4 Fällen, weil die Fremdkörper (2 Kragenknöpfe) durch Stenosen festgehalten oder (1 Nadel und 1 Kragenknopf) hinter Stenosen verborgen und unsichtbar waren. Erwähnen möchte ich, daß in einem Kragenknopffall auch zweimalige Pneumotomie fruchtlos war, während in einem anderen durch kombiniertes Vorgehen mit Bronchoskopie und Pneumotomie die Entfernung des Fremdkörpers gelang; doch ging auch dieser Patient nachträglich an zwei metastatischen Hirnabscessen zugrunde.

Einer rationellen Behandlung der in und hinter Stenosen steckenden Fremdkörper sind erst neuerdings durch die Bemühungen von *Killian* und *Brünings* die Wege geebnet. Die Dilatation der Stenose ist auf drei Weisen denkbar. Das dilatierende Instrument kann bis zum Fremdkörper vorgeschoben, an ihm vorbeigedrängt werden oder schließlich nach Verschiebung des Fremdkörpers in die Tiefe in der Stenose selbst seine Wirkung entfalten. Die beiden ersten Wege dürften nur selten zum Ziele führen; der dritte hingegen ist meist gangbar, da hinter dem Fremdkörper in der Regel der Bronchus mehr oder weniger dilatiert ist. Aber auch nach Verschiebung des Fremdkörpers und möglichster Dehnung der Stenose kann die Extraktion noch dadurch vereitelt werden, daß der narbig veränderte Bronchus sich beim Herausziehen der Bougie sofort wieder zusammenzieht. Die Extraktion hat deshalb im unmittelbaren Anschluß, am besten mit der Bougie zu erfolgen. Dies ist mit den von *Brünings* konstruierten grifflosen Faßinstrumenten und den konzentrischen hohlen Metallbougies möglich. Zunächst wird der Fremdkörper mit dem Extraktionsinstrument fixiert, dann erst die Dilatation vorgenommen. In dem von *Killian* und *Brünings* beschriebenen Fall handelte es sich um einen Tapezierernagel mit großem, scharfrandigem Kopf. Um jede Nebenverletzung zu vermeiden, wurde ein besonderes, an seinem Ende spreizbares Rohr konstruiert, das den Nagelkopf vollkommen deckte.

Ich komme zum Schluß, meine Herren! Zusammenfassend dürfen wir sagen, daß durch die direkten Untersuchungsmethoden die Kenntnis von den Stenosen der tieferen Luftwege eine ungewöhnliche Vervollkommnung und Verfeinerung und die Therapie vieler dieser Leiden eine wohl noch höher zu bewertende Bereicherung erfahren hat.

---

14. VORLESUNG.

Fortschritte auf dem Gebiet der Magenkrankheiten.

Von

Konrad Sick,

Stuttgart.

Meine Herren! Reformatorische Fortschritte in der Erkenntnis von Bau und Funktion eines der lebenswichtigen Organe sind heutzutage kaum anders zu erzielen als mit Hilfe glücklicher Errungenschaften der experimentellen Technik. Mit den bekannten Methoden sind die Gefilde der physiologischen und pathologischen Wissenschaften weithin durchpflügt. Nur wer eine neue, tiefer greifende Pflugschar sich ersinnt und sie anzuwenden versteht, wird neue, unvermutete Schätze dem schweren Boden abringen.

Der Zeitpunkt, von dem ab *Pawlow* in völlig einwandfreier Weise Magensaft von Versuchstieren zur Untersuchung gewann, bedeutet auch für die Magenpathologie eine Epoche. Die glänzenden Fortschritte in der chirurgischen Technik des Experimentierens waren es in erster Linie, die *Pawlow* in die Lage versetzten, Fragen zu lösen, an deren technischen Schwierigkeiten andere gleichsinnig forschende Physiologen gestrauchelt waren. Die auf solchem Wege von ihm und seinen Schülern gewonnenen Einzelbeobachtungen wurden von *Pawlow* aber zu einer solch imponierenden Einheit meisterhaft zusammengefügt und ausgebaut, daß viele Kapitel der Verdauungsphysiologie, so wie sie jetzt dargestellt werden, von *Pawlow*schen Gedanken beherrscht sind. Die Gegenwart liebt es freilich, dabei zu vergessen, daß auch diese neuen Erkenntnisse aufs engste mit der Arbeit der vorhergehenden Generation verknüpft sind. *Pawlow* selbst weist häufig genug auf die Beziehungen hin, welche seine Arbeiten mit den Forschungen *Heidenhains* und seiner Schule verbinden, die für die siebziger und achtziger Jahre nicht weniger bedeutende Tatsachen auf dem Gebiet der Drüsentätigkeit ans Licht brachten, als in den letzten beiden Dezennien das Petersburger Laboratorium. Wir haben allen Grund, auch jetzt noch die Namen und Forschungen von *Schwann, Beaumont, Bidder* und *Schmidt, Schiff, Grützner* zu unterstreichen. Besonders anregend wird das Studium der *Pawlow*schen Arbeiten durch das lebhafte Interesse, das den Forscher

mit der praktischen Medizin verbindet. Er hatte es hierin wesentlich leichter als seine Vorgänger: Physiologie und klinische Medizin waren seither in ungleich engere, befruchtende Beziehungen getreten. So gewiß einerseits die Physiologie nach rein biologischen Gesichtspunkten ihre Probleme zu wählen und zu bearbeiten berechtigt und verpflichtet ist, so sicher ist es auch in vieler Beziehung für sie von Vorteil, wenn sie in lebendigem Zusammenarbeiten mit den Vertretern der praktischen Medizin ihren unmittelbaren Einfluß auf das ärztliche Denken behauptet. Daß die Klinik diese Wechselwirkung als ihren Lebensinteressen entsprechend zu befördern sucht, ist selbstverständlich. Daß dabei häufig teleologische Fragestellungen benutzt werden, wird wohl kaum jemand aus erkenntnistheoretischen Skrupeln beanstanden.

Der Hinweis auf die Förderung der Verdauungslehre durch die Arbeiten des zur Zeit erfolgreichsten Forschers auf diesem Gebiet möge vor Ihnen zur Rechtfertigung dienen, daß ich der Besprechung der Fortschritte in der Pathologie und Therapie der Magenkrankheiten einige Bemerkungen über die einschlägigen anatomischen und physiologischen Errungenschaften vorausschicke.

Anatomische Vorbemerkungen.

Meine Herren! Die topographische Anatomie des Menschen scheint den meisten Ärzten ein Gebiet zu sein, auf dem keine neuen Tatsachen von Belang festgestellt werden können. Allein mit Unrecht. Über die Topographie des menschlichen Magens haben wir jetzt entschieden bessere Vorstellungen als vor zehn Jahren. Wir verdanken dies einerseits den Untersuchungen der Anatomen vom Fach, die vermöge der Vervollkommnung der Härtungs- und Gefriermethoden den Situs ganz frischer Leichen vieler besser als früher festhalten und wiedergeben konnten. Auf der anderen Seite hat die Sichtbarmachung des Magens mit Hilfe der Röntgenstrahlen sehr wichtige Ergebnisse gehabt.

Die Vorstellungen von der Gestalt des Magens, welche wir auf Grund der Abbildungen in anatomischen Lehrbüchern und der Autopsie in vivo bei Operationen oder in mortuo uns eingeprägt haben, rühren her von dem mit Luft aufgeblasenen Leichenmagen oder von der Form eines erschlafften, untätigen Magens mit mäßiger Füllung. Der leere Magen stellt sich, wie wir aus Untersuchungen von *Braune* und besonders von *His** wissen, als ein schlauchförmiges, nur wenig gegen den Pylorus absteigendes Hohlorgan dar, das zeitweise fast kein Lumen mehr besitzt, da die kollabierten Wände sich streckenweise aneinanderlagern können. Der gefüllte Magen dagegen ist nach Gestalt und Lage völlig verändert und kann, ohne die physiologischen Grenzen zu überschreiten, ganz überraschende Formveränderungen erreichen. Zunächst senkt sich die große Kurvatur, die bei ruhendem Magen mehr nach vorn oben gegen die Bauchwand gerichtet ist, nach unten und hinten. Damit dreht sich der Magen um eine transversale Achse, die ungefähr dem Verlauf der kleinen Kurvatur entspricht. Der Hauptmagen (Hauptmagen nach *His* = Fundus + Corpus ventriculi) und der Pförtnerteil grenzen sich deutlich ab, der erste erweitert sich entsprechend den ihn erfüllenden Speisemassen. Anfänglich ist die Ab-

* Arch. f. Anat. u. Phys., Anat. Abtlg., 1903, pag. 362.

grenzung der genannten Magenabschnitte nicht so scharf, man findet dann zwischen beiden Magenteilen ein zylindrisches Zwischenstück (Pars intermedia, *Froriep*) dazwischen eingeschaltet. Der Pförtnerteil zeigt die dickdarmähnlichen Einschnürungen als Ausdruck seiner Peristaltik, deren Bedeutung wir weiter unten erwähnen werden. Zweckmäßig unterscheidet man nach *His* die Formen des leeren, mäßig gefüllten und des überfüllten Magens; jeder Füllungszustand bedingt eine äußerst ungleichartige Gestaltung. Dazu kommen noch die geringfügigeren Unterschiede der Geschlechter in dem Sinne, daß fast alle Beobachter für den weiblichen Magen einen etwas steileren Verlauf der Führungslinie annehmen.

Die Gestaltveränderungen bei stärkerer Füllung sind für uns Ärzte insofern von größerer Wichtigkeit, als häufig genug es schwer fällt, unter solchen Umständen die Grenze des Physiologischen genau zu ziehen. Der Hauptmagen (Fundus + Corpus ventriculi) senkt und dehnt sich in erheblichem Maße, so daß er sich häufig als ein fast senkrecht hängender Sack links von der Wirbelsäule präsentiert. Der Pylorusteil und der Pförtner selbst, der noch einen mäßigen Grad von Beweglichkeit besitzt, erhält eine von links nach rechts aufsteigende Achse.

Einen Mechanismus, das Regurgitieren der Speisen in den Oesophagus zu verhindern, wenn bei gefülltem Magen ein weiterer Zufluß von Nahrung statthat, wird man in dem ventilartigen Verschluß an der Cardia durch die tief eingeschnittene Incisura cardiaca finden müssen sowie in der spiralige Drehung des Oesophagusendes. Beim Säugling, bei dem diese Differenzierungen noch nicht so gut ausgebildet sind, kommt es ja auch viel leichter zum Ausschütten. Im Zusammenhang mit diesem Verschlusse hat der Magen eine erst in neuerer Zeit genauer studierte Einrichtung, die es gestattet, auch bei vollem Magen neue Nahrung, besonders Flüssigkeit, einzuführen. Es ist dies eine Rinnenbildung an der kleinen Kurvatur, die aus parallelen, von der Cardia zum Pylorus laufenden Schleimhautfalten zusammengesetzt ist und ein direktes Passieren der Flüssigkeiten, besonders des Mundspeichels, ohne Vermischung mit dem Mageninhalt zur Pars pylorica ermöglicht. *O. Cohnheim* * wurde auf diese vorgebildete Rinne aufmerksam, als er bei Hunden trotz gefüllten Magens die getrunkene Flüssigkeit fast unvermischt aus der Duodenalfistel austreten sah. *R. Kaufmann* ** hat eine anatomische Beschreibung dieser Vorrichtung gegeben, auf die schon *Hasse* und *Strecker* hingewiesen hatten. Die beiden letztgenannten hatten beobachtet, daß bei zunehmender Füllung des Magens und Zurücksinken des Fundus nach unten hinten und innen sich zwei Falten (Plica hepatica vorn und Plica aortica hinten) heraussheben, die von der Cardia pyloruswärts verlaufend den Sulcus gastricus s. salivalis einschließen. Eine Analogie dieser Furche mit entsprechenden Einrichtungen des Wiederkäuermagens ist unverkennbar. In neuester Zeit hat *Waldeyer****, der diese Rinnenbildung gleichfalls als bedeutungsvoll erkannt hatte, dafür die Bezeichnung „Magenstraße" vorgeschlagen. Allerdings kann die Bezeichnung insofern mißverständlich wirken, als diese Magenstraße nicht allgemein begangen wird, sondern nur bei starker Füllung des Magens; der gewöhnliche Weg geht durch den Fundus in der Gegend der großen Kurvatur.

* Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 52.
** Zeitschr. f. Heilkunde, N. F., Bd. VIII, pag. 203, 1903.
*** Sitzungsber. d. kgl. preuß. Akad. d. Wissensch., 1908, Nr. 29.

In guter Übereinstimmung stehen damit die Resultate der Magenuntersuchung vermittelst der Röntgenstrahlen nach Wismutmahlzeit. Der eminente Wert dieser Methode, die bei jedem nicht zu korpulenten Menschen eine rasche und hinreichend sichere Bestimmung der Gestalt und Lage des Magens ermöglicht, ist unmittelbar einleuchtend, wenn wir die große Anpassungsfähigkeit dieses Hohlorgans an funktionelle Einflüsse und seine individuellen Verschiedenheiten ins Auge fassen.

Ich würde mich zu sehr in Einzelheiten verlieren, wollte ich auf die Entwicklungsgeschichte der radiologischen Technik in der Magenuntersuchung genauer eingehen. Genannt müssen aber die Namen der Physiologen werden, die zunächst im Tierversuch die Lage und wechselnde Gestaltung des Magens festgestellt haben, es sind dies: *Cannon, Balthazard* und *Roux, Grützner*. Die Untersuchung des menschlichen Magens kam erst dann in ausgedehnterer Weise in Aufnahme, als *Rieder** an Stelle der früheren Durchleuchtungen nach eingeführter Sonde oder von Wismutkapseln seine Wismutmahlzeit einführte. Seither haben eine Reihe von Forschern sich mit diesen Fragen beschäftigt, hauptsächlich *Boas***, *Levy-Dorn, Holzknecht****, *Grödel*.†

Wenn wir, hauptsächlich im Anschluß an letzteren, die Gestalt des leeren oder eben sich füllenden Magens als einen von der linken Zwerchfellkuppe zu der Mittellinie in der Höhe des zweiten bis dritten Lendenwirbelkörpers posthornförmig gekrümmten Schlauch charakterisieren, so entspricht dies den Angaben der neueren Anatomen. Der Schlauch verjüngt sich caudalwärts, die Gasblase oben im Fundus. Man kann dieses Durchleuchtungsbild bei jüngeren Individuen in aufrechter Körperhaltung häufig nachweisen, wenn man die radioskopische Untersuchung regelmäßig anwendet. Häufiger noch findet man aber Magenformen, wo keine gleichmäßige Krümmung der großen Kurvatur vorliegt und der Pförtner nicht den tiefsten Teil des gekrümmten Schlauches einnimmt. Hieraus resultiert eine Knickung an dem Beginn der Pars pylorica. Ein solcher Magen besitzt eine gewisse „Hubhöhe“ darmwärts und kann in ausgesprochenen Fällen Schlingenform annehmen. Die physiologische Dignität des so gestalteten Organes ist noch Gegenstand der Kontroverse. Gewiß ist eine solche Magenform der erste Schritt zur Gastroptose; dafür spricht ihr häufiges Vorkommen beim weiblichen Geschlecht. Allein diese Magenform schlechthin als pathologisch zu bezeichnen, ist einem so außerordentlich variablen Organ wie dem Magen gegenüber nicht angezeigt. Maßgebend für diese Knickung dürfte nach meinem Dafürhalten die größere oder geringere Beweglichkeit des Pförtners sein, die in ziemlich breiten physiologischen Grenzen variieren kann. Ein Grund zu größerer Beweglichkeit derselben ist die allgemeine Herabdrängung der Abdominalorgane, die Enteroptose, aber nicht der einzige. Man muß stets die große Anpassungsmöglichkeit des Magens an die Konfiguration der umgebenden Organe im Auge behalten. Es läßt sich feststellen, daß ein Magen, der sonst eine deutliche Knickung gezeigt hat, bei stärkerer Füllung der Därme die gleichmäßig gekrümmte Form aufweist. Auch ist es unverkennbar, daß je

* Röntgenfortschritte, Bd. 8, pag. 141, 1904/05.
** Deutsche medizin. Wochenschr., 1898, Nr. 2.
*** *Holzknechts* Mitteilungen, Heft 1, Jena 1906.
† Deutsch. Arch. f. kl. Med., Bd. 90, pag. 433, 1907.

stärker die Füllung des Magens ist, um so leichter eine Knickung am Antrum pylori sich einstellt. Alles in allem werden wir also die physiologischen Grenzen der normalen Magenform recht weit stecken müssen. Eine scharfe Grenze der Gastroptose als Krankheit ist anatomisch ebenso wenig zu ziehen als klinisch.

Von den Arbeiten, die sich mit dem feineren Bau der Wand des normalen Magens befassen, fallen, so viel ich sehe, nur wenige in die Interessensphäre des Praktikers. Eine neue histologische Vorstellung erscheint mir jedoch für die Beurteilung und Untersuchung der Bewegungsvorgänge am normalen und pathologischen Magen von erheblicher Bedeutung zu sein: das ist die Annahme einer Umlagerung der glatten Muskelzellen der Magenwand bei Ausdehnung und Zusammenziehung in dem Sinne, daß die in dünnen Schichten während der Dehnung des Hohlorgans gelagerten Muskelzellen durch Verschiebung aneinander zusammenrücken. *Grützner** hat zuerst auf diesen Vorgang hingewiesen, dessen Wahrscheinlichkeit schon a priori einleuchtet. Die histologischen Untersuchungen, welche das Phänomen im einzelnen illustrieren, sind von *A. Müller*** ausgeführt worden. Man wird sich bei der Betrachtung geeigneter Objekte, wie des Froschmagens, in gedehntem und kontrahiertem Zustand der Einsicht nicht verschließen können, daß eine solche Umlagerung der Zellen nebeneinander notwendig angenommen werden muß, daß also — um einen groben Vergleich zu gebrauchen — die Muskelzellen in der kontrahierten Magenwand liegen, wie die Streichhölzer in einer vollgepackten Schachtel, bei gedehntem Organ aber nur zwei bis drei Glieder tief. Beim Warmblüter sind diese Beobachtungen nicht so einfach zu erhalten. Eine erhebliche Längsverschiebung der Zellen aneinander, wie sie *Müller* annimmt, wird wohl nicht notwendig supponiert werden müssen. Es liegt auf der Hand, daß bei diesen Vorgängen der Beschaffenheit, besonders der Dehnbarkeit des interstitiellen Bindegewebes der glatten Muskulatur eine nicht weniger wichtige Rolle zufällt als den glatten Muskelzellen selbst. Es ist wohl möglich, daß durch die genaue histologische Untersuchung dieser Verhältnisse mit geeigneten Methoden Motilitätsstörungen des Magens genauer aufgeklärt werden können.

Die Untersuchungen der Histologen über die Magendrüsen, die Darstellung ihrer Sekretgranula in den verschiedenen Funktionszuständen scheinen mir für die Physiologie und Pathologie der Magensaftabsonderung keine neuen Aufschlüsse erbracht zu haben.

Wenn wir nun, meine Herren, zu dem zweiten Abschnitt unserer orientierenden Vorbemerkungen übergehen, zu der

normalen und pathologischen Physiologie der Magenverdauung,

so werden wir uns zweckmäßigerweise zuerst der Betrachtung der

Magenbewegungen

zuwenden. Störungen des Magenmechanismus führen ja nach alter ärztlicher Erfahrung viel rascher zu Krankheitserscheinungen als die seines Chemismus, denn die Verdauungssäfte der verschiedenen Abschnitte des

* Ergebn. d. Phys., 3. Jahrg., II. Abt., pag. 12 ff., 1904.
** *Pflügers* Arch., Bd. 116, pag. 252, 1907.

Tractus intestinalis können sich in ihrer Reichhaltigkeit gegenseitig aushelfen.

Dieses Kapitel der Magenphysiologie hat in den letzten Jahren eifrige Bearbeitung erfahren. Das Tierexperiment hat neue Aufschlüsse erbracht durch Fixierung des Magens in beliebigen Verdauungszuständen, durch Anlegung von Fisteln in verschiedenen Höhen und graphischer Darstellung mittelst druckmessender Ballons, durch Beobachtung des Magens in überlebend erhaltenem Zustand sowie durch die Röntgendurchleuchtung. Beim Menschen, wo die Anwendung druckmessender Ballons im Magen wegen technischer Schwierigkeiten keine ausgedehntere Verwendung finden kann, wo die Beobachtung von Magenfistelträgern allerlei Zufälligkeiten unterworfen ist, ist zurzeit wiederum das Röntgenverfahren die gangbarste Methode, sich über die Peristaltik des Magens zu unterrichten.

Bei der Verwertung all dieser Forschungsergebnisse kommen wir auf den im anatomischen Exkurs besprochenen Gegensatz zwischen Hauptmagen und „Nachmagen“ (Pförtnerteil). Derselbe besteht auch physiologisch zu Recht. Der Fundus ist das Speisenreservoir, die Pars pylorica — um einen treffenden Ausdruck von *Moritz* zu benutzen — der Motor des Magens. Ist nun damit auch dem Hauptmagen als vornehmste Aufgabe die Drüsentätigkeit zugewiesen, so ist seine motorische Leistung für den Effekt der Magenverdauung keineswegs gleichgültig. Seine Muskulatur, unter Herrschaft des automatischen Nervengeflechts (*Auerbach*scher Plexus), funktioniert als eine äußerst fein arbeitende Regulationsvorrichtung für die Größe des Magens bei den verschiedenartigsten Anforderungen. Jede in den Magen eingeführte Portion Speisebrei hat nicht nur eine elastische Dehnung, sondern eine aktive Erweiterung des Organs zur Folge, die es möglich macht, daß ohne Erhöhung des Mageninnendruckes (6—10 *cm* Wassersäule) und dadurch bedingte Rückstauung der Speisen immer neue Digesta in den Magen eintreten können.* Da nach dem *Uexkuell*schen Grundsatz der Reizleitung in der glatten Muskulatur die Erregung stets nach dem Orte des niedersten Tonus fließt, so ist es verständlich, daß damit auch ein Bewegungsreiz gesetzt ist, der die kleinen Kontraktionswellen der Fundusmuskulatur auslöst. Diese haben nur ganz geringen lokomotorischen Effekt, dienen aber zur langsamen Durcheinandermengung des Mageninhalts.

Am Übergang zwischen Hauptmagen und Pylorusabschnitt zeigt sich häufig ein abgrenzbarer Muskelring, der vielfach als Sphincter antri pylori bezeichnet wird, wiewohl er nicht die physiologische Dignität eines Schließmuskels besitzen dürfte. Hier beginnt erst ein eigentlicher Transport des Chymus, hier werden durch regelmäßige Kontraktionswellen des dort bedeutend stärkeren Muskelschlauches einzelne Portionen des Speisebreies abgetrennt und nach dem Pylorus befördert. Dies geschieht mit einer erheblichen Kraft; in diese Magengegend eingeführte Ballons zeigen einen Druck von 30—45 *cm* Wassersäule, bisweilen einen solchen von über 50 *cm* an (*Moritz***, *Ducceschi****). Dabei hat dieser Magenteil, besonders der Sphincter antri pylori, die merkwürdige Eigenschaft, nicht genügend chymifizierte Speisepartikel in den Fundus zurückzutreiben.

---

* *Sick* und *Tedesko*, D. Arch. f. klin. Medizin, 1908, Bd. 92, pag. 416.

** Zeitschr. f. Biologie, Bd. 32, pag. 313, 1895.

*** Arch. ital. de biologie, Bd. 27, pag. 61, 1897.

Eines der schwierigsten, aber zugleich interessantesten Probleme der Magenfunktionen ist das Spiel der Schließmuskeln des Magens. Die wichtigen Aufschlüsse der experimentellen Forschung der letzten Jahrzehnte hierüber können Ihnen, meine Herren, in besonders schöner Weise zeigen, welch großartige Planmäßigkeit und Einheitlichkeit in den Verrichtungen des Verdauungskanals verborgen liegt. Die älteren Untersucher hatten sich vergeblich bemüht, die Tätigkeit des Schließmuskels am Pförtner aus den einzelnen Phasen der Magenverdauung zu erklären. Erst spät erkannte man das Unlogische dieser Art der Schlußfolgerung. Nicht der Magen, sondern das dahinter geschaltete Organ, der Darm, beherrscht je nach seinen eigenen Bedürfnissen Öffnung und Schluß des Pylorus. Nachdem *Hirsch* und *v. Mering* an Duodenalfistelhunden bemerkt hatten, daß eine stärkere Füllung des Duodenum zur Schließung des Pförtners führte, erkannte *Pawlow* und *Tobler*, daß die Reaktion des Duodenalinhalts für den Magenschluß wesentlich wichtiger ist: Der Darm läßt nur soviel sauren Speisebrei herein, als er bewältigen kann. Auch Eintreten von Öl in das Duodenum führt zu einer langdauernden Verschließung des Pylorus. Gegen diesen Duodenalreflex treten an Bedeutung in den Hintergrund die Einwirkungen des Mageninhalts auf den Pylorus. Wir wissen, daß die Flüssigkeiten rasch den Magen verlassen, sofern keine Gerinnungsvorgänge in Frage kommen, daß die Geschwindigkeit des Austritts der einfacheren Lösungen davon abhängig ist, ob die molekulare Konzentration derselben sich der Konzentration der Körperflüssigkeiten nähert. Die Repräsentanten der einzelnen Nährstoffe verweilen verschieden lange im Magen, zuerst werden im allgemeinen Kohlehydrate weitergegeben, längere Zeit braucht Eiweiß, am längsten liegt das Fett im Magen.

Der Verschluß des Magens nach oben, die Cardia, ist nach der Mehrzahl der Beobachter, besonders auch der Untersucher mit dem Oesophagoskop in der Regel geschlossen. Sie öffnet sich auf den gewöhnlichen schwachen Reiz des Schluckaktes und des durchtretenden Bissens. Starke pathologische Reize, zum Beispiel Säuren und dergleichen, führen zu einer krampfhaften Zusammenschnürung. Die Ursache des krampfartigen Verschlusses des Magenmundes, des Cardiospasmus, der mit seinen Folgezuständen, spindelförmiger Erweiterung der Speiseröhre erst durch das Röntgenverfahren häufiger nachgewiesen werden konnte, ist noch recht dunkel. Man weiß nur, daß organische Erkrankungen des N. vagus in einzelnen Fällen diesen Symptomenkomplex herbeiführen können *(Kraus)*.

Für den Praktiker ist es nicht uninteressant, den komplizierten Reflex des Erbrechens, dessen Einfluß auf andere Körperorgane, zum Beispiel Herz und Zirkulation, oft so eingreifend ist, in seinen Einzelvorgängen zu überschauen. Es ist ein Vorgang, der an der Grenzscheide von Physiologie und Pathologie steht. Frühere Darlegungen des Inhalts, daß ohne Arbeit der Bauchpresse und ohne Kontraktionen des Zwerchfells Erbrechen unmöglich sei, haben sich als nicht richtig erwiesen, wiewohl gerade diese reflektorischen Mit- und Hilfsbewegungen des Erbrechens durch ihre großen intraabdominellen und intrathorakalen Druckschwankungen die Aufmerksamkeit des Arztes fesseln. Der eigentliche Vorgang der rückläufigen Entleerung des Magens ist ein Herauspressen der Digesta bei geschlossenem Pylorus, erschlafftem Fundus, Cardia und unterem Oesophagus durch energische rechtläufige Kontraktionen des Antrum pylori. Dabei nimmt der

Magen die Gestalt einer Birne an, deren dickes Ende cardiawärts gerichtet ist. Die Cardiagegend mit ihren Nervenzentren scheint beim Zustandekommen des Brechakts hervorragend beteiligt zu sein. Auch diese Art von Magenbewegungen sind durch *Cannons* Röntgendurchleuchtungen besser als je veranschaulicht worden. Bemerkenswert dürfte es sein, daß ein so hoch differenzierter Reflex durch die Nervenplexus der Magenwand allein ausgelöst werden kann, wie *Sick* und *Tedesko* (l. c.) am ausgeschnittenen überlebenden Magen beobachten konnten.

Wir haben jetzt, meine Herren, die Bewegungen des Magens im einzelnen kennen gelernt. Die Wirkung der Magenperistaltik auf den Mageninhalt ist nun noch kurz zu berühren. Es ist noch nicht lange her, daß man sich von der Notwendigkeit der systematischen Untersuchung dieser Mageninhaltsbewegungen überzeugte. Nachdem Beobachtungen von tierärztlicher Seite vorausgegangen waren, hat *Grützner** durch schöne Untersuchungen vollen Einblick in das Verhalten des Speisebreis im Magen geschaffen. Er arbeitete mit Gefrierdurchschnitten am Magen von Tieren, die verschieden gefärbtes Futter in gewissen Zeitabständen zu fressen bekommen hatten. Es stellte sich heraus, daß das zuletzt gefressene Futter in der Mitte des früheren abgelagert wurde und dort stundenlang liegen blieb, während nur die äußeren Schichten des Speisebreis vom Magensaft durchfeuchtet und angesäuert wurden. Die Folge davon ist zunächst eine ungeahnt lange Fortdauer der Mundverdauung im Magen. Da ferner nachgewiesen werden konnte (*Sick***, *Prym****), daß auch im menschlichen Magen der dickflüssige Speisebrei eine ähnliche Schichtung eingeht, so müssen wir den zahlenmäßigen Ergebnissen der Funktionsprüfungen der Magensekretion mit erheblich größerer Reserve gegenübertreten. Die Milch macht infolge ihrer Gerinnungsfähigkeit eine Ausnahme: Bei ihr bildet das Gerinsel der zuerst genossenen Milch den Kern, auf dem sich neue Gerinnungsschichten ablagern†. Man kann das Neue und Markante dieser *Grützner*schen Anschauung nicht besser deutlich machen als durch einen Vergleich *Pfaundlers*, den jener zitiert. *Pfaundler* stellt sich den Magen als ein Brunnenbecken vor, das eine bestimmte Inhaltsmenge a enthält. Von oben fließen β Gramm HCl in der Zeiteinheit zu, während α Kubikzentimeter des gemischten Inhalts ausfließen. Dies ist nicht zutreffend, sondern tatsächlich mischt sich nur ein kleiner, nicht sicher festzustellender Teil des Mageninhalts mit den in der Zeiteinheit produzierten Verdauungssäften und gelangt dann in den Darm, während die Hauptmenge der genossenen Speisen im Magen ziemlich unvermengt liegen bleibt. Die Magenperistaltik arbeitet demnach nicht wie eine Rühr- und Knetmaschine, sondern wie ein Sortierwerk von feinster Mechanik.

Über die Innervation aller dieser Vorgänge möchte ich mich nur kurz äußern, da die Kontroversen zwischen den Anhängern der neurogenen und myogenen Theorien dieser Muskelbewegungen noch nicht zum Abschluß gelangt sind. Bekanntlich sind die Hauptbeweisgründe für die myogene Auslösung der Bewegung von unwillkürlichen Muskeln nicht vom Herzen, sondern von dem Studium der glatten Muskulatur des Ureters hergeleitet worden. Allein zurzeit haben alle diese Beweismomente an Stich-

* *Pflügers* Arch., Bd. 106, pag. 463, 1905.
** D. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 88, pag. 169, 1906.
*** D. Arch. f. klin. Medizin, Bd. 90, pag. 310, 1907.
† Vgl. *Tobler*, Naturforschervers., Stuttgart 1906 (Kinderheilkunde).

haltigkeit bedeutend eingebüßt. Für die glatte Muskulatur des Darmkanals kann man auf Grund der ausgezeichneten Beobachtungen von *Magnus** am überlebenden Dünndarm mit aller Bestimmtheit den Satz aufstellen, daß ohne Nervengeflecht (*Auerbach*scher Plexus) keine Bewegung seiner glatten Muskeln stattfindet. Daß die Magenmuskulatur sich in allen wesentlichen Punkten ähnlich verhält, ist erwiesen. Die Magenmuskulatur hat eine auffallende Selbständigkeit gegenüber den nervösen Einflüssen, die vom Zentralorgan kommen. Nach Durchschneidung und Degeneration aller zum Magen tretenden postganglionären Nerven tritt bald völlige Wiederherstellung der normalen Motilität ein, die auch den gewöhnlichen Ablauf der Sphinkterenfunktion in sich schließt. Es hat sich als sehr fruchtbar erwiesen, die Feststellungen der vergleichenden Physiologie an niederen Tieren mit einfachem Nervennetz und Hautmuskelschlauch bei der experimentellen Bearbeitung dieser Fragen zu verwerten.

Die Pathologie der Magenbewegungen hat in neuerer Zeit durch Anknüpfung an die experimentelle Physiologie einige interessante Resultate gewonnen, die zu weiterer Beschreitung dieses Weges ermutigen. *Kreidl* und *Müller* gelang es, den größten Teil der Magenmuskulatur am Pylorusteil bei Hunden zu entfernen, was eine hochgradige Mageninsuffizienz von atonischem Charakter zur Folge hatte und zu den entsprechenden klinischen Erscheinungen führte. Besonders auffallend war die gleichzeitig einsetzende sekretorische Störung im Sinne der Superacidität und Supersekretion.** Auch das Röntgenverfahren ist für diese Zwecke nutzbar gemacht worden; *Magnus**** hat wichtige pharmakologische Feststellungen gemacht, von denen ich Ihnen besonders die ärztlich wichtige Beobachtung nennen möchte, daß bei Tieren die stopfende Wirkung des Morphins sich nur durch eine erhebliche Verlangsamung der Magenentleerung äußert, während am Darm keine oder höchstens eine erregende Wirkung zum Vorschein kommt. Die Magenbewegungen am Menschen bei hochgradiger Pylorusstenose sind durch druckmessende und registrierende Apparate von *Sick*† beobachtet worden. Es hat sich herausgestellt, daß die Art der Bewegungen des Antrum pylori mit den starken rhythmischen Kontraktionen auch auf den Fundusteil übergreift und sich so am Auspressen des Mageninhalts mitbeteiligt. Eine große Anzahl von Problemen der Motilitätsstörungen, besonders die der Magenatonie, der Zusammenhang von Magenektasie und Tetanie sind jedoch noch ungeklärt.

Schon bei der Besprechung der motorischen Verrichtungen des Magens sind wir an wichtigen Punkten auf die Namen *Pawlows* und seiner Mitarbeiter gestoßen.†† Das Gebiet der

Magensaftsekretion

ist aber zurzeit so sehr Domäne dieser physiologischen Schule geworden, daß die Kenntnis der grundlegenden Beobachtungen derselben zur primitivsten

* *Pflügers* Arch., Bd. 102, pag. 123, 1904.

** *Pflügers* Arch., Bd. 116, pag. 171, 1906.

*** *Pflügers* Arch., Bd. 115, pag. 316, 1906 und Bd. 122, pag. 210, 1908.

† Verh. d. Naturforschervers. 1906, Inn. Mediz., pag. 42.

†† Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, und: Das Experiment als zeitgemäße und einheitliche Methode medizinischer Forschung, Wiesbaden 1900, Phys. Chirurgie des Verdauungskanals, Wiesbaden 1902. Die Einzelarbeiten der *Pawlow*schen Schüler sind in der Mehrzahl als St. Petersburger Dissertationen der beiden letzten Dezennien veröffentlicht.

Voraussetzung einer physiologischen Betrachtungsweise der Magenkrankheiten wurde. Auf die Anknüpfungspunkte der *Pawlow*schen Forschungen an den Arbeiten *Heidenhains* ist schon hingewiesen worden. Unbeschadet der Originalität *Pawlows* sind sie als recht zahlreich zu bezeichnen.

Die wichtigste Voraussetzung für einwandfreie Funktionsprüfung der Magendrüsen, die *Pawlows* dank seiner glänzenden experimentellen Chirurgie erfüllte, ist einmal die Herstellung einer mit intakter Innervation und guter Blutversorgung versehenen, nach außen geöffneten Magentasche, die eine äußerst bequeme Gewinnung des Magensaftes zu jeder gewünschten Zeit ermöglichte: der sogenannte kleine Magen *Pawlows*, der vom großen Magen nur durch eine Schleimhautwand geschieden ist. Dies bedeutet eine wichtige Verbesserung des *Heidenhain*schen Magenblindsackes, der hinsichtlich der Innervation und Blutversorgung nicht befriedigte. Zum zweiten brachte er zum erstenmal die glückliche Idee zur Durchführung, die Einwirkung des einen Verdauungsaktes auf den andern dadurch zu studieren, daß er gewissermaßen den betreffenden Teil des Verdauungskanals operativ isolierte. So konnte er am Magenblindsack des oesophagotomierten Hundes, der die verschluckten Speisen aus dem in die Haut vernähten oralen Oesophagusende verlor, die Einwirkung des Fressens und Kauens auf die Magentätigkeit leicht verfolgen. Bei weiterem Ausbau seiner chirurgischen Technik gelang es *Pawlow* bald, Tiere am Leben und, was besonders wichtig ist, bei guter Gesundheit zu erhalten, die mehrere Fisteln in verschiedenen Zonen des Verdauungskanals trugen. Damit ist ein sehr vollkommener Einblick in das Zusammenarbeiten der einzelnen Drüsen und in den Abbau der Nahrungsstoffe im Experiment möglich. In neuerer Zeit hat besonders erfolgreich *E. S. London* diese Versuchsanordnung zum Studium der verschiedenen Phasen der Verdauung benutzt.

Die Frucht der *Pawlow*schen Experimente war zunächst eine bisher ungeahnt umfassende Einsicht in den zeitlichen Ablauf der Drüsensekretion des Magens, in die chemische Zusammensetzung des Magensaftes. Demnächst waren höchst wichtige Feststellungen möglich über die Natur und Wirkungsweise der sekretionserregenden Faktoren sowie die Abhängigkeit beziehungsweise Anpassung der Magensaftsekretion an die einzelnen Reize. In Ergänzung und teilweiser Berichtigung der älteren bedeutsamen Arbeiten von *Bidder* und *Schmidt, Richet, Schiff*, konnte dargetan werden, daß die Magensaftabsonderung, die auf eine kurze Latenzzeit nach der Nahrungsaufnahme einsetzt, proportional der genossenen Speisemenge erfolgt. Was die Zusammensetzung des Magensaftes betrifft, so sind wichtiger als die Analysenzahlen die Beobachtungen, die besagen, daß der Magensaft stets in derselben Säurekonzentration abgesondert wird. Das ist für unsere Vorstellungen von den Sekretionsstörungen des Magens, die ohne organische Erkrankung der Magenschleimhaut verlaufen, von großer Bedeutung. Auch hier können wir annehmen, daß die Änderung der Drüsentätigkeit nur in einer Änderung der Geschwindigkeit der Absonderung besteht, nicht in einer qualitativen Änderung des Sekretes. Beeinflußt wird die Zusammensetzung des Magensaftes durch die Menge des alkalischen Schleimes, sowie bei der normalen Verdauung durch die größere oder geringere Raschheit der Entleerung. Die Art der Sekretion, ihr zeitlicher Verlauf

und die Konzentration der spezifischen Fermente sind durchweg der Beschaffenheit der Nahrungsstoffe angepaßt. Brot, Fleisch, Milch haben jedes für sich eine charakteristische Sekretionskurve. Die Quantität des abgesonderten Magensaftes ist bei der Brotnahrung am größten, wobei sich die Sekretion über einen größeren Zeitraum erstreckt, als bei derselben Menge Milch oder Fleisch. Bei der Fleischnahrung fällt die Höhe der Sekretion auf die erste oder zweite Stunde, während diese Phase bei der Brotnahrung gleich zu Anfang der Drüsentätigkeit, bei Milch erst in der 2. oder 3. Stunde einzutreten pflegt. Auch der Fermentgehalt paßt sich den verschiedenen Aufgaben an: Bei Brotnahrung ist er am größten, bei Milchgenuß am niedrigsten. Die Gesamtacidität steigt am höchsten bei Fleischfütterung, am niedrigsten bleibt sie bei Brot. Werden die Magendrüsen längere Zeit an bestimmte Anforderungen gewöhnt, so stellt sich die fermentative Kraft des Magensaftes auf dieselben ein.

Die wichtigste Auslösung der Magendrüsenfunktion geschieht nicht durch chemische Einflüsse, sondern auf psychischem Wege. Diese wichtige, überraschende Tatsache wurde von *Pawlow* am oesophagotomierten Hunde genau studiert. Diese Tiere mit „kleinem Nebenmagen“ ausgestattet verlieren bei der Fütterung die Nahrung aus der künstlichen Speiseröhrenöffnung am Halse („Scheinfütterung“). Bei solcher Scheinfütterung tritt nach der gewöhnlichen Latenzzeit eine intensive Tätigkeit der Magendrüsen ein, die sich am kleinen Magen genau verfolgen läßt. Allein auch ohne Einführung der Nahrung in den Mund erregt das Vorhalten von zusagender Nahrung durch Vermittlung der Sinnesorgane (Gesicht, Geruch) die Magendrüsen zu lebhafter Tätigkeit (Appetitsaft). Auch dem Tiere widerwärtige Substanzen (Sand, Säurelösungen) regen, wenn schon einmal gekostet, durch die Vermittlung entsprechender Vorstellungen eine der Abwehr dienende Sekretion an. Die Wichtigkeit des psychischen Faktors wird auch dadurch deutlich gemacht, daß konträre psychische Einflüsse, wie Ärger, Angst, Aufregung den regelmäßigen Ablauf der psychischen Sekretion erheblich beeinträchtigen. Diese Regulationen des Großhirns für die Magentätigkeit fallen bei vagotomierten Hunden fort.

Wenn also, meine Herren, die Tatsache der psychischen Erregung der Magendrüsen, die übrigens schon von *Bidder* und *Schmidt* angedeutet worden ist, die einfache mechanistische Erklärung der Magensaftsekretion als völlig ungenügend erweist, so erhebt sich immerhin die Frage, ob nicht doch nebenher eine lokale Einwirkung der Speisen auf die Schleimhaut vorkommt. Bringt man einem Hund, ohne daß er es merkt, Nahrung durch eine Fistel in den Magen, so tritt so gut wie keine Sekretion ein. Tatsächlich wissen wir nicht, ob überhaupt eine lokale chemische Erregung der Magenschleimhaut in nennenswerter Weise vorkommt. Ob die Sekretion, die alle Flüssigkeit mehr oder weniger hervorruft, eine streng lokale Reaktion der Magenschleimhaut bedeutet, ist noch unsicher. Eine wesentlich andere Art der Anregung der Magensaftabsonderung ist neuerdings im Anschluß an Beobachtungen von *Starling* in *Pawlows* Institut von *Groß* und *Edkins* studiert worden: Sobald im Pylorusteil des Magens Peptonlösungen zur Resorption kommen, so gelangt damit ein Körper ins Blut, der die Fundusdrüsen zu weiterer Tätigkeit anregt. Es ist also dafür gesorgt, daß die Magentätigkeit nicht erlahmt, wenn der psychische Reiz zur Ruhe gekommen ist. In ähnlicher Weise kann auch vom Dünn-

darm aus eine Einwirkung auf die Magendrüsen beobachtet werden. So ist die in der menschlichen Pathologie wohl bekannte Hemmung der Magensaftabsonderung durch Fett ein im Duodenum entstehender Reflex. Sind die Fette im Duodenum allmählich in Verseifung übergegangen, so schlägt die Hemmung in Erregung um.

Das Vorstehende möge genügen, um einen Überblick über das Ineinandergreifen der verschiedenen physiologischen Vorgänge bei der Nahrungsaufnahme und Magenverdauung zu gewinnen. Ein näheres Eingehen auf die Beziehungen zwischen Magensekretion und die Drüsentätigkeit der Mundhöhle und die Abscheidung des Bauchspeichels würde zu sehr in die Breite führen. Dagegen dürfte es für die Interessen des Praktikers wertvoll sein, unser heutiges Wissen über die wirksamen Bestandteile des Magensaftes in gedrängter Kürze darzulegen.

Die Salzsäure des Magensaftes wäre zunächst ins Auge zu fassen. Ihre Entstehung in der alkalischen Schleimhaut, die Verbindungen, die sie mit den organischen und anorganischen Substanzen der Nahrung eingeht, ihre Beziehungen zu seinen Fermenten ist auch in neuester Zeit Gegenstand äußerst zahlreicher Untersuchungen gewesen. Die Anwendung der Grundsätze und Methoden der physikalischen Chemie haben gerade hinsichtlich der Entstehung der freien Salzsäure des Magensaftes wohl interessante Theorien, aber keine Erklärung zustande gebracht. Die Hypothese, daß von den im Magen befindlichen Chloriden die Cl-Ionen die Schleimhaut nicht passieren könnten und sich mit aus dem Blut ausgewanderten H-Ionen vereinigten, wird stark angezweifelt. Das Auftreten dieses sauren Drüsensekretes auf der Oberfläche des alkalischen Gewebes ist immer noch einer der geheimnisvollsten Vorgänge in der physiologischen Chemie.

Man hat die Konzentration der Salzsäure beim Menschen mangels reinen Magensaftes bisher unterschätzt. *Bickel**, der bei einer Patientin mit Oesophagusstenose, Oesophagus- und Magenfistel *Pawlow*sche Versuchsbedingungen vorfand, bekam — und mit ihm andere Untersucher — Konzentrationen von 0·46—0·58% anstatt der bisher angenommenen 0·35%. Schwierig wird nun die Untersuchung des Säuregehalts einerseits durch die Bindung der Säure an basische Körper, an die Phosphate, die pflanzensauren Alkalien der Nahrung, an die Karbonate des Speichels. Auf der andern Seite geht die Salzsäure Verbindungen ein mit den Spaltprodukten der Eiweißkörper, die als amphotere Elektrolyte leichter dissoziierbar sind als die anorganischen Verbindungen. Diese starke Dissoziierbarkeit auch der gesättigten Verbindungen von Peptonen mit Salzsäure erschwert die Beurteilung der Aciditätsgrade eines Mageninhaltes ungemein.

Da eine wirklich exakte Untersuchung dieser komplizierten Verbindungen zu umständlich und klinisch nicht notwendig ist, hat man allgemein an den bisherigen Begriffen und Titrationsmethoden festgehalten: Die „Gesamtacidität" bedeutet die Summe aller sauren Faktoren des Magensaftes (freie Salzsäure + saure salzartige Verbindungen des Eiweiß + saure anorganische Salze); sie wird berechnet auf 100 *cm*³ Magensaft. Man erhält sie durch Titration gegen eine Normallauge mit Phenolphthaleïn als Indicator. Die freie Salzsäure wird durch ebensolche Titration unter Anwendung von

* Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med., 1906.

Phloroglucin-Vanilin oder Kongorot als Indicator bestimmt. Letzterer Farbstoff liefert etwas zu hohe Werte; nach *Tangl*, *Dreser* stimmen die damit erhaltenen Zahlen mit der aus dem H-Ionengehalt berechneten Säurekonzentration ziemlich gut überein. Freie und an Eiweißkörper gebundene („locker gebundene" HCl) wird zusammen auch als physiologisch wirksame Salzsäure bezeichnet. Die Bestimmung dieser beiden Säurewerte ist schwieriger, angewandt wird zur Zeit am häufigsten die Methode von *Leo*, chemisch einwandfrei ist wohl die *Sjöquist*sche Bestimmung des Chlorgehalts. Der Gehalt an HCl bei den üblichen Probemahlzeiten in der Speisebrei-Magensaftmischung, in der noch mehr oder weniger große Mengen alkalischen Schleims enthalten sind, beträgt 0·3—0·4% bei normaler Drüsentätigkeit.

In seiner Tätigkeit aufs engste mit der Salzsäureabsonderung verbunden ist das proteolytische Ferment des Magens, das Pepsin, das aus seinen Vorstufen durch Salzsäure aktiviert wird. Seine Funktion ist die bekannte Spaltung des nativen Eiweiß über die Albumosenstufe in Peptone und Peptide. Letztere Körper stehen den Produkten der künstlichen Eiweißsynthese nahe, die durch die berühmten Arbeiten *E. Fischers* so gewaltig gefördert worden ist. Neuerdings wurde vielfach die Frage erörtert, ob das Pepsin nicht doch vielleicht einen tiefer gehenden Abbau der Eiweißkörper bis weit hinein in ihre abiureten Spaltprodukte, in letzter Linie bis in die Aminosäuren, bewirke. Nach sorgfältigen Untersuchungen (*Abderhalden, Baumann, London*) ist anzunehmen, daß die Spuren von Aminosäuren, welche bei reiner Magenverdauung unter Ausschluß von Darminhalt im Magen gefunden werden, für die Beurteilung der Pepsinwirkung kaum in Betracht kommen. Die Magenverdauung ist eben als ein vorbereitender Akt aufzufassen.

Die Beeinflussung der Pepsinverdauung durch die Magensäure ist seit der Anwendung der Grundgedanken und Methoden der physikalischen Chemie auf diese Fragen wesentlich klarer geworden. Schon früher war bekannt, daß die Wirkung der Salzsäure-Pepsinverdauung wesentlich abhängig ist von der Menge der Eiweißstoffe und ihrer Abbauprodukte, ohne daß man eine genaue Vorstellung von der Menge der in jedem beliebigen Moment der Verdauung vorhandenen physiologisch wirksamen Salzsäure hatte. Mehr und mehr bricht sich die Ansicht Bahn, daß die Konzentration der Wasserstoffionen allein maßgebend für den Ablauf der proteolytischen Verdauung ist. Von diesen Werten, deren Feststellung in die klinische Untersuchungstechnik wenig Eingang gefunden hat, ist die Intensität der Pepsinverdauung abhängig, und zwar kommt sie innerhalb breiter Säuregrenzen zur Wirkung. Es scheint, als ob diese Wirkungszone des Pepsins verschieblich ist in dem Sinne, daß das Optimum der Pepsinwirkung bei Anwesenheit geringerer Fermentmengen mit geringeren Säuremengen zusammenfällt und umgekehrt.

Unsere Vorstellungen von dem Milch koagulierenden Ferment des Magensaftes sind von Grund aus umgewandelt worden. Während früher die Labwirkung von der Pepsinverdauung streng unterschieden, erstere in bestimmte Magenregionen verlegt und die Abweichungen im Ablauf beider Fermentationen untereinander zu diagnostischen Schlüssen verwertet wurden, haben *Pawlow* und *Parastschuk** schon seit Jahren die Identität beider

* Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 42, pag. 415, 1904.

Fermente behauptet und angenommen, daß ein Körper beide Fermentwirkungen auszuüben imstande sei. Diese Annahme hat sich nun glänzend bestätigt. Es konnte gezeigt werden, daß fast alle proteolytischen Fermente die Eigenschaft der Caseïnfällung besitzen. Es wird sich bei der Caseïnfällung nicht sowohl um die Reversibilität (Umkehrbarkeit) der peptischen Fermentwirkung, als vielmehr um den ersten Akt der Caseïnverdauung handeln. Dadurch wird auch der eigenartige Vorgang erklärlicher, den man als Plasteinbildung bezeichnet hat und der darin besteht, daß in Peptonlösungen durch Pepsineinwirkung Fällungen entstehen. Auch hier bringt dasselbe Ferment, das früher lösend gewirkt hat, die neugebildeten Verdauungsprodukte zur vorübergehenden Ausfällung.

Endlich ist noch das von *Volhard* entdeckte fettspaltende Ferment, die Magenlipase, zu erwähnen, dessen Existenz freilich von manchen Autoren noch nicht als sicher bewiesen angesehen wird. Das Auftreten eines solchen ist aber kaum mehr anzuzweifeln, nachdem bei Tieren im kleinen Magen und aus Pylorusfisteln ein solches nachgewiesen worden ist, wenn auch in geringer Menge. Einer Revision müssen aber die *Volhard*schen Befunde insofern unterzogen werden, als wir durch eine Reihe von neueren Untersuchungen, besonders von *Boldireff**, auch am Menschen, wissen, daß nach fettreicher Nahrung der Pylorusverschluß sich öffnet und Pankreas-Dünndarmsaft und Galle in den Magen gelangen läßt. Ein Teil dieser Fettspaltung im Magen ist daher mit Bestimmtheit auf die eben genannten Faktoren zurückzuführen, und zwar nach den Beobachtungen der *Pawlow*schen Schule der wichtigere Teil.

Die übrigen Bestandteile des reinen Magensaftes, anorganische Salze, ein Nucleoproteid, kommen praktisch nicht in Frage.

Es ist ein besonderer Vorzug der neueren experimentellen Schule der Verdauungsphysiologie, daß sie ohne Aufenthalt zur Berücksichtigung der pathologischen Zustände, soweit ihr Arbeitsgebiet es ihr möglich macht, weiter geschritten ist. *Pawlow* selbst hat sich programmatisch dahin geäußert, „daß nur durch einen lebhaften Meinungsaustausch des Physiologen und Arztes die Ziele der physiologischen Wissenschaft und der ärztlichen Kunst am schnellsten und sichersten zu erreichen sind“. In der Tat sind eine Reihe für den Arzt wertvoller Befunde am pathologischen Magen experimentell festgestellt worden. Auch hier hat *Pawlow*, teils zufällige Erkrankungen seiner Versuchstiere benutzend, teils willkürlich krankhafte Veränderungen der Magenschleimhaut hervorrufend, zuerst den neuen Weg beschritten.** Seine Beobachtungen ergaben, daß die erste Reaktion der Pepsindrüsen auf stärkere als physiologische Reize (chemischer, thermischer Natur) eine mehr oder minder lange Unterdrückung ihrer Sekretion darstellt. Um so ausgiebiger sind in diesen Fällen die Schleimdrüsen in Tätigkeit. Werden die schädigenden Einwirkungen längere Zeit fortgesetzt, so gibt sich eine „reizbare Schwäche“ der Schleimhaut dadurch kund, daß die Sekretion bei Fütterung sehr rasch und profus einsetzt, aber ebenso rasch absinkt und in ihrer Gesamtleistung weit unter den gewöhnlichen Werten bleibt. Einer der *Pawlow*schen Versuchshunde bekam ein charakteristisches Ulcus rotundum im Magenblindsack. Die

* Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw., 1908, pag. 209.

** Das Experiment als zeitgemäße und einheitliche Methode der Forschung. 1900.

Folge war das Auftreten einer sehr erheblichen Supersekretion, deren Verlauf das charakteristische hatte, daß anfänglich das normale Quantum Magensaft abgesondert wurde, in den späteren Verdauungsstadien aber eine ungleich höhere Sekretionstätigkeit anhielt als beim gesunden Tier. Man wird diese anhaltende Absonderung als einen reflektorischen Vorgang betrachten müssen, der bei sonst gesunder Schleimhaut durch die lokalen Wirkungen des Ulcus (Schmerz!) ausgelöst wird.

An diese und eine Reihe analoger Beobachtungen haben eine Anzahl Forscher angeknüpft und den weiteren Schritt zur experimentellen Therapie vollzogen. Auch die pharmakologische Forschung hat sich dieser ausgezeichneten Gelegenheit, die Pharmakologie der Magensekretion experimentell durchzuarbeiten, vielfach bedient. Neben der *Pawlow*schen Schule ist besonders der Arbeiten von *Hornborg*, *Umber*, *A. Bickel* zu gedenken sowie derer von *Cohnheim*, *Tobler*, welch letztere hauptsächlich an Tieren mit hohen Duodenalfisteln experimentierten. *Bickel* konnte den *Pawlow*schen Satz, daß die Magendrüsen stets einen Saft von ungefähr derselben Säurekonzentration lieferten, auch für den krankhaft veränderten Magen im ganzen bestätigen: Die Quantität des Magensaftes kann bei krankmachenden Einflüssen sehr rasch verändert werden, seine Qualität wird mit einer großen Zähigkeit festgehalten. Die pathologische Schleimproduktion ist eine Folge lokaler Reizung der Mucosa. Derselbe Autor hat an der schon erwähnten Patientin mit Magen- und Oesophagusfistel die Einwirkung der Salzlösungen studiert, die für die Therapie der Magenkrankheiten hauptsächlich in der komplizierteren Form der Kochsalzwässer, der alkalisch-muriatischen, alkalisch-salinischen, rein alkalischen und Bitterwässer in Frage kommen. Schon *Pawlow* hatte gezeigt, daß die Alkalien, vor der Mahlzeit gegeben, die Sekretion vermindern; ebenso tun dies die Hauptbestandteile der in Betracht kommenden Mineralwässer, das schwefelsaure Natrium und Magnesium sowie das doppeltkohlensaure Natron. Die Kochsalzwässer sind wie das reine Wasser ein milder Sekretionsreiz, der CO_2-Gehalt wirkt in demselben Sinne. Kurz zusammengefaßt befördern die beiden ersten Gruppen von Mineralwässern die Sekretion, besonders bei katarrhalisch verändertem subacidem Magen, allerdings nur wenig mehr als reines Wasser. Die drei letzteren Gruppen (rein alkalische, Glaubersalz- und Bitterwässer) hemmen die Magensekretion zweifellos. In derselben Weise wurde die Wirkung der Nahrungs- und Genußmittel untersucht. Anregend wirkten*:

Getränke: Alle alkoholischen und CO_2-haltigen Getränke, Kaffee (auch coffeinfrei), fettarmer Kakao, Magermilch, Fleischbrühe und Surrogate, Suppenwürze, Eigelb, Peptonlösungen.

Gewürze: Senf, Zimt, Nelken, Pfeffer und ähnliche scharfe Gewürze, Kochsalz in anisotonischen Lösungen.

Feste Speisen: Rohes, gebratenes, kurz gekochtes Fleisch, Brot und ähnliches Backwerk, Mehlspeisen.

Verhältnismäßig geringere Wirkung üben aus auf die Magensaftbildung:

Getränke: Gewöhnliches Wasser, alkalische Wässer, Tee, fettreicher Kakao, Eiereiweiß.

* Nach *Bickel*, Berliner Klinik, Heft 230, 1907.

Feste Speisen: Ausgekochtes Fleisch, Kartoffel, Kohlarten, Spinat, Rüben, Stärke, Zucker.

Auf die stark sekretionsbeschränkende Wirkung des Fettes (tierisches und pflanzliches Fett, Rahm, Butter) wurde bereits hingewiesen. Je feiner zerteilt die Speise in den Magen kommt, um so weniger Magensaft ist zu ihrer Verarbeitung notwendig.*

Den Einfluß von Medikamenten auf den Magen hat mit den genannten Methoden *Riegel*** zuerst geprüft, er verfolgte die hemmende Wirkung des Atropins auf die Drüsen und stellte fest, daß das Morphin nach einer kurzen Hemmungsperiode die Sekretion steigert. Neuerdings hat *Borissow* für die Amara eine sekretionsbefördernde Wirkung auf psychischem Wege (Geschmacksnerven) konstatiert. Von *Rodari**** liegt eine ausführliche Arbeit aus dem *Bickel*schen Laboratorium vor, der eine Reihe interessanter Einzelheiten zu entnehmen sind, so die Beobachtung, daß Adstringentien auf die chronisch-entzündete Magenschleimhaut sekretionshemmend, auf die gesunde im gegenteiligen Sinne einwirken. Die schon früher mitgeteilte Beobachtung von *Kreidl* und *A. Müller*, daß die Entfernung der Muskulatur vom Magen des Hundes zu Superacidität und Supersekretion führte, ist wohl nicht ganz eindeutig. Es kann sich um Folgen von Ernährungsstörungen der Schleimhaut, aber auch ebenso gut um den Effekt der Bewegungsstörung handeln.

Ich darf den physiologisch-pathologischen Abriß nicht schließen, ohne die

Resorption des Magens

kurz zu erwähnen. Es genügt, einige kurze Tatsachen aufzuzählen, die man aber in der Praxis oft genug noch unberücksichtigt findet. Zunächst kann als allgemein anerkannt gelten, daß der Magen so gut wie kein Wasser resorbiert. Daher die bekannten Folgeerscheinungen der Pylorusstenose, daher die Wasserverarmung der Gewebe, das Sinken der Urinsekretion. Die in Wasser gelösten Salze und Traubenzucker werden um so stärker resorbiert, je konzentrierter sie sind, wobei Flüssigkeit aus der Magenwand in das Innere des Magens übertritt. Es ist dies ganz im Unterschied von dem Wasserwechsel in der Darmwand ein Vorgang, der völlig dem der Diffusion durch eine tierische Membran ohne aktive Beteiligung der Zellen entspricht, wie *O. Cohnheim* hervorhebt.†

Peptone werden in höherem Maße als früher angenommen (22 bis 30% des eingeführten Stickstoffs nach *Tobler*††) im Magen aufgesaugt. Leicht resorbiert wird der Alkohol und die im Alkohol gelösten Stoffe, zum Beispiel Chloral, Strychnin. Dies ist für die medikamentöse Therapie sowie für die Behandlung von Vergiftungen bemerkenswert

---

* Von *Cohnheim* sind jüngst wichtige Beobachtungen veröffentlicht worden, die eine hochgradige Beeinflussung der Magensekretion im pathologischen Sinne durch chemische Reizung des Dünndarms dartun: nach Eingießung von stärkeren Kochsalzlösungen sah er Subacidität, bei Bittersalzlösungen Superacidität, und zwar — entgegen den bisherigen Beobachtungen — mit qualitativer Änderung des Magensaftes. (Münchener med. Wochenschr. 1908, Nr. 48.)

** Zeitschrift f. klin. Mediz., Bd. 37.

*** *Volkmanns* Vorträge, innere Med., 144—146, 1908.

† *Cohnheim*, Physiol. d. Verdauung in *Nagels* Handbuch d. Phys., II_2, pag. 559.

†† Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 45, pag. 185, 1905.

Untersuchungsmethoden.

Wenn ich den klinischen Teil meiner Vorlesung mit einer Übersicht über die Neuerungen der

Untersuchungsmethoden

eröffne, so tue ich es mit dem Bewußtsein, daß hier die Auswahl des zu Besprechenden recht schwierig ist. Gerade bei den Methoden klinischer Untersuchung ist die Dauerhaftigkeit der beste Prüfstein ihres Wertes. Die alte bewährte Technik wird oft zu Unrecht durch neue, scheinbar elegantere Methoden zeitweilig verdrängt. Nicht nur die theoretische Berechtigung eines Verfahrens, auch seine Handlichkeit in der Praxis, der damit verbundene Zeitaufwand und die etwaige Beschaffung komplizierter Apparate und kostspieliger Reagentien ist zu berücksichtigen. Sie werden es mir deshalb nicht verargen können, wenn ich in der Mitteilung neuer diagnostischer Versuche zurückhaltend bin.

Über die

physikalischen Untersuchungsmethoden

ist mit Ausnahme eines Verfahrens wenig zu berichten. Die Palpation, Perkussion, Aufblähung, die Methoden der genaueren Größenbestimmung werden gehandhabt wie zuvor. Viel Mühe und Scharfsinn ist darauf verwendet worden, ein gutes Gastroskop zu konstruieren. Ich glaube nicht, daß diese Arbeit im richtigen Verhältnis zu dem möglichen Erfolg steht. Eine Gastroskopie mag eine Paradeleistung der Endoskopie sein, praktischen Wert wird sie kaum je erwerben infolge der schwierigen Technik, der seltenen Anwendbarkeit und der ungenügenden Übersicht, die es nicht zuläßt, die Magenpartien, welche uns hauptsächlich interessieren, dem Auge zugänglich zu machen. Wenn die gegliederten, biegsamen Rohre von *Kuttner* und *Kelling* manche Vorteile vor dem ursprünglichen *Mikulicz*schen Modell mit starrer Röhre besitzen, so dürften diese in der Betriebssicherheit jenem immerhin unterlegen sein. Wenn man berücksichtigt, wieviel Schwierigkeiten wir oft bei der sehr viel einfacheren Oesophagoskopie zu überwinden haben, so wird man dem Gastroskop keine große Zukunft in Aussicht stellen, besonders da es in neuester Zeit mehr und mehr entbehrlich gemacht wurde

Dieses Verfahren, das den Wunsch der direkten Besichtigung des Mageninnern fast ganz überflüssig macht, ist die

Radioskopie und Radiographie.

Wir kennen aus dem früher Gesagten bereits ihre Bedeutung für die Darstellung der Lage, Form und Bewegung des normalen Magens. Die radiologische Untersuchung für klinische Zwecke hat sich in den letzten drei Jahren verhältnismäßig rasch eingebürgert, obwohl die Technik nicht einfach ist. Auch hier muß man sehen und vor allem das Gesehene kritisch verwerten lernen. Dazu gehört eine geduldige Arbeit und immer erneute Beobachtung bei den verschiedensten Normalfällen wie bei den pathologischen Zuständen sowie — das sei besonders betont — sorgfältige Handhabung aller übrigen diagnostischen Hilfsmittel. Es will mir scheinen, daß gerade auf diesem Gebiete manche nicht genügend abgeschlossene Beob-

achtungen vorschnell an die Öffentlichkeit gelangen und die Methode diskreditieren. Trotzdem bildet sie sicher eine der wertvollsten Bereicherungen unserer Untersuchungsmethoden des Verdauungskanals. Zur Anwendung kommen für klinische Untersuchungen die Röntgenstrahlen bei der Differentialdiagnose von Gastroptose und Ektasie, bei narbigen Veränderungen: Pylorusstenose, Sanduhrmagen, Verwachsungen, sie gewinnen besondere Bedeutung für die Frühdiagnose der intra- und extraventrikulären Tumoren. Manche Untersucher glauben, auch die Diagnose des Ulcus ventriculi unter günstigen Umständen auf diese Weise sichern zu können, da manchmal ein Teil der Wismutaufschwemmung an der Geschwürsfläche haften bleibt

Zur Untersuchung verwendet man sowohl die Durchleuchtung mittelst Blendenvorrichtung (am besten eine *Beclère*sche Blende, auch die neueren Orthodiagraphenmodelle lassen sich gut gebrauchen) als die Aufnahme in Bauchlage oder mit mäßiger Kompression einer weiten Kompressionsblende.* Während man durch 2 *g* Wismut in einer Oblate die Lage der großen Kurvatur genau feststellen kann, muß zu einer genaueren Magenuntersuchung die *Rieder*sche Mahlzeit (ca. 30 *g* Wismut in einem breiigen Vehikel, im ganzen 300—400 *cm*³) verabreicht werden. Das zur Verwendung kommende Wismutsalz ist wohl am besten das Bismutum carbonicum. Das bisher allgemein gebräuchliche Bismutum subnitricum hat zu einer Reihe von Vergiftungen geführt, die nach den Untersuchungen von *Böhme*** in dem *Heffter*schen Institute als Nitritvergiftungen aufzufassen sind. Da die Mehrzahl der Vergiftungsfälle bei Kindern vorgekommen ist, muß bei diesen mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden. Viel diskutiert wurde die Frage, ob Durchleuchtung oder photographische Aufnahme vorzuziehen sei. Womöglich wird man beides zur Ausführung bringen, zumal in schwierigen Fällen; beide Arten von Verwendung der Röntgenstrahlen haben ihre Vorzüge: Die Durchleuchtung zeigt sukzessive die Abweichungen von der physiologischen Magentätigkeit während eines längeren Zeitraumes, die Photographie fixiert ein einzelnes Stadium, aber gibt erheblich feinere Details. Oft wird die Zeitfrage entscheiden: die Aufnahme geht rascher von statten als die zeitraubende Durchleuchtung. Über weitere Einzelheiten in der Ausführung solcher Untersuchungen muß ich auf die Lehrbücher und die *Holzknecht*schen Mitteilungen verweisen.

Wenn wir uns darüber Rechenschaft geben, meine Herren, inwieweit die Röntgenuntersuchung unseren bisherigen Untersuchungsmethoden überlegen ist, so finden wir dadurch eine Reihe wichtiger Diagnosen entschieden erleichtert. Wenn man die Unterscheidung von Ektasie und Senkung des Magens auch ohne die Röntgenstrahlen mit hinlänglicher Sicherheit erreichen konnte, so wird man doch jetzt erheblich rascher, zuverlässiger und für den Patienten schonender zum Ziel kommen. Ganz bedeutend wird uns die Diagnose narbiger Verziehungen des Magens, des Sanduhrmagens in seinen verschiedenen Gestalten, die Feststellung von Verwachsungen des Magens mit Nachbarorganen erleichtert. Eine Pylorusstenose kann der aufmerksame klinische Beobachter, der den Magenschlauch verwendet, annähernd ebenso sicher konstatieren wie der Untersucher am fluoreszierenden

---

* Vgl. *Goldammer,* Röntgenfortschr., Bd. 12; *Albers-Schönberg,* Med. Klin., 1908, pag. 1717.

** Arch. f. exper. Path., Bd. 57, pag. 441, 1907.

Schirm. Im Vorteil ist letzterer aber gleich dann, wenn die Frage nach der Ursache derselben, ob gutartig und bösartig, zu beantworten ist. Allem Anschein nach ist die Frühdiagnose der bösartigen Neubildung das aussichtsreichste Feld der radiologischen Magenuntersuchung. Sobald nämlich der Wismutbrei eine carcinomatös veränderte Stelle der Magenwand überfließt, gehen die scharfen Konturen derselben verloren und es entsteht ein Defekt in dem Wismutschatten, wie wenn dieser an der verdächtigen Stelle angefressen oder ausgefranst wäre. Verwechslung mit den Einschnürungen unter der Peristaltik des Antrum pylori ist nicht möglich. Sitzt das Carcinom in dem Pylorusteil, so kommt als weitere charakteristische Erscheinung hinzu, daß die Füllung desselben ungleich später und ungleichmäßiger einsetzt als bei gesundem Magen. Außerdem erleidet der ganze Magen häufig eigenartige Verzerrungen seiner Form, so daß nicht selten ein ungemein frappierendes, auf den ersten Blick überzeugendes Bild zutage tritt. Wir werden zwar nicht annehmen dürfen, daß kein Magentumor dieser Untersuchungsmethode sich entziehen kann; dieser Fall ist schon öfters vorgekommen, wir werden auch ab und zu unsichere, schwer deutbare Befunde bekommen, Tatsache ist es jedoch, daß in vielen Fällen, wo andere Hilfsmittel versagten, durch das Röntgenverfahren die Diagnose gesichert werden konnte. Die Hoffnung ist sicher wohl begründet, daß wir mit weiterer Vervollkommnung solcher Untersuchungen und Ansammlung eines größeren Beobachtungsmaterials einen Schritt auf dem schlüpfrigen Boden der Frühdiagnose des Magenkrebses vorwärts kommen. Nicht weniger wertvoll ist die Radiologie, wenn es sich darum handelt, Tumoren des Magens von solchen seiner Umgebung zu unterscheiden. In klarer Weise sehen wir beim Bestehen extraventrikulärer Tumoren den Magen verschoben, eingeengt, die Konturen des Wismutschattens jedoch scharf und nirgends unterbrochen. Oft ist gleichzeitige Aufblähung oder Wismutfüllung des Colon wertvoll. Für den Chirurgen ist das Verfahren von Interesse zur Beobachtung der Magenfunktion nach Operationen an diesem Organ.

Keine entsprechend weitschauenden Fortschritte sind auf den übrigen Gebieten der Magenuntersuchung zu verzeichnen. Bei den Bemühungen, die

Motilitätsprüfung

des Magens zu verbessern, war hauptsächlich die Absicht maßgebend, die Magensonde überflüssig zu machen. Schon älteren Datums war die Salolprobe von *Ewald* und *Sievers*, die verschiedenartig modifiziert worden ist. Diese Methoden beruhten bisher darauf, daß chemische Verbindungen in den Magen eingeführt werden, die erst unter Einwirkung des Darmsaftes zerfallen, zur Resorption gelangen und dann im Speichel oder Urin nachgewiesen werden. Das erste Auftreten der Reaktion sollte den Beginn, das Verschwinden den Abschluß der Magenentleerung anzeigen. Sie werden mir zugeben, daß eine solche Methode unzuverlässige Resultate geben muß, wenn wir die neueren, bereits erwähnten Feststellungen über Zurücktreten von Pankreas- und Darmsaft in den Magen berücksichtigen. Zur Ergänzung der bekannten Motilitätsprüfung mit dem Magenschlauch ist gut geeignet besonders bei ambulanter Klientel, für den Nachweis motorischer Störung die *Strauß*sche Korinthenprobe (anstatt der Korinthen kann man auch Preißelbeeren reichen). Man gibt nach dem Abendessen 1 Eßlöffel Korinthen

und spült am nächsten Morgen aus. Die normale Peristaltik entfernt diese Beeren vollständig, ein motorisch geschwächter Magen enthält noch mehr oder weniger von den sehr leicht erkennbaren Rückständen.

Die Prüfung der

chemischen Funktionen des Magens

hat einige Verbesserungen erfahren. Wir sind nicht allein in der Kritik verschiedener quantitativer Methoden fortgeschritten, es sind auch wirklich brauchbare Verfahren zur Untersuchung wichtiger Funktionen des Magensaftes neu angegeben worden.

Ich habe schon erwähnt, daß die Resultate der physikalischen Chemie unsere Beurteilung der verschiedenen sauren Faktoren des Magensaftes vielfach umgestaltet haben. Bei der quantitativen Bestimmung der Acidität durch Titration müssen wir nun diese selbe Betrachtungsweise uns gegenwärtig halten. Der Überschuß der H-Ionen über die OH-Ionen bestimmt den Säuregrad des Magensaftes wie jeder andern Flüssigkeit. Die Farbstoffindicatoren sind Reagentien auf freie H- beziehungsweise OH-Ionen. Da diese Indicatoren selbst einen gewissen sauren oder basischen Wert repräsentieren und damit kleine Änderungen der Acidität der zu untersuchenden Flüssigkeit bewirken, ist der Umschlagspunkt eines jeden verschieden. Der daraus entstehende Fehler kann vernachlässigt werden, wenn stets mit demselben Indicator in derselben Menge einfache Lösungen (Säuren oder Basen) titriert werden. Beim Magensaft aber sind immer Körper vorhanden, die leicht Säure abspalten, und unter diesen Umständen tritt bei zunehmender Neutralisation während der Titration eine Verschiebung der Dissoziation ein je nach der Konzentration der Säure abgebenden Substanzen. Da im Magen neben der überschüssigen Säure derartige Substanzen in nie genau bestimmbaren Mengen vorhanden sind: saure Phosphate, Neutralsalze und locker an Eiweiß gebundene Säure, so bestimmen wir bei der Titration der Gesamtacidität bald mehr, bald weniger von den gebundenen sauren Bestandteilen des Magensafts mit. Bei der Titration auf freie HCl hingegen werden eine Anzahl erst bei der Titration frei gewordener H-Ionen mitbestimmt, das heißt also höhere Werte erzielt, als der Säuremenge entspricht, die im Augenblick der Entnahme von Mageninhalt für weitere Verdauungsarbeit nutzbar ist.*

Sie sehen also, meine Herren, daß es nicht wohl möglich ist, die Titration des Gemenges von Magensaft und Speisebrei, das uns zur chemischen Untersuchung der Drüsentätigkeit des Magens zur Verfügung steht, zu einer exakten Methode auszuarbeiten. Die Bestimmung der freien Salzsäure, wenn man diesen Wert dem Gehalt an freien HCl-Ionen gleichsetzen will, kann mit Hilfe physikalisch-chemischer Methoden in genauester Weise ausgeführt werden. *F. A. Hofmann*** hat dies bereits im Jahre 1889 auf den Vorschlag von *Ostwald* mit Erfolg versucht und sich dabei der sogenannten Inversionsmethode bedient (Inversionsgeschwindigkeit einer Rohrzuckerlösung proportional ihrer Wasserstoffionenkonzentration). Ebenso kann man die Esterkatalyse in Gegenwart von Säuren, sowie die Produktion elektrischer Arbeit, die in dem zu untersuchenden chemischen System

---

* Vgl. *Reiss*, Zentralblatt f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffw., 1906, 12—14.
** Zentralblatt f. klin. Medizin, 10 u. 11, 1889 u. 1890.

durch chemische Reaktion hervorgerufen werden, zur quantitativen Bestimmung der freien H-Ionenkonzentration benutzen.* Für die Praxis sind alle diese Methoden zu umständlich. Eine Anzahl Untersucher sind der Ansicht, daß bei Titration mit Kongorot der Farbenumschlag auch das völlige Verschwinden des H-Ionenüberschusses mit hinreichender Genauigkeit anzeige, aber nach dem oben Gesagten ist gerade der Umschlag nach den sonstigen Qualitäten der Lösung sehr verschieblich.**

Meine Herren! Der Exkurs in physikalisch-chemische Fragen soll nicht etwa den Zweck haben, die Wertlosigkeit der üblichen Titrationsmethoden aufzuzeigen und sie als unnütz oder irreführend abzuschaffen. Es soll nur gesagt werden, daß die Titration der freien Salzsäure mit Kongo oder Phloroglucin-Vanillin, die Bestimmung der Gesamtacidität mit Phenolphthalein oder Lackmus nicht die quantitativen Werte gibt, die man sich darunter vorgestellt hat. Für die klinische Untersuchung sind sie nach wie vor unentbehrlich und zeigen an, nach welcher Richtung die krankhaften Störungen hinweisen. Die kritische Aufgabe der physikalischen Chemie ist es, die schablonenhafte Anwendung und Beurteilung solcher Untersuchungsresultate zu verhindern.

In den physiologischen Vorbemerkungen ist schon von Fortschritten in der Lehre von den Fermenten, die ja den ganzen Verdauungsvorgang beherrschen, die Rede gewesen. Der Prozeß der Fermentation ist durch die Entdeckung verschiedener Gesetze, die jener mit dem Vorgang der Katalyse durch anorganische Fermente gemein hat, erheblich verständlicher geworden. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Fermentkonzentration, ein bestimmtes Temperaturoptimum, Einfluß von Säuren und Alkalien, Reversibilität, Hemmungsvorgänge finden sich bei den Verdauungsfermenten wie bei den colloidalen Metallösungen. Diese Untersuchungen haben auch das Interesse an der quantitativen Bestimmung dieser schwer faßbaren Körper neu belebt.

Zur Bestimmung des Pepsins ist eine große Anzahl Methoden angegeben, die von der mehr oder weniger fühlbaren Unzulänglichkeit derselben Zeugnis ablegt. Ich erwähne nur die jetzt gebräuchlichen, die meist die Fermentkonzentration nach der Menge der Verdauungsprodukte abschätzen. Es sind die von *Mett****, die durch *Pawlow*sche Schüler in die

---

* Vgl. *Höber,* Physikal. Chemie d. Zelle, Leipzig 1906, pag. 123 ff.

** Jüngst hat *A. Müller* (Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 14) eine einfache Methode angegeben, die auf der Beobachtung *Friedenthals* fußt, daß die Farbennuance und der Farbenumschlag eines Indicators von gleichbleibender Konzentration allein von der H-Ionenkonzentration der betreffenden Lösung abhängig ist. *Müller* vergleicht daher 5 cm^3 Magensaft, dem 2 Tropfen kalt gesättigter alkoholischer Lösung von Tropäolin 00 zugesetzt ist, mit Reagensröhrchen, in denen dieselbe Menge Indicator zu je 5 cm^3 Säureverdünnungen (1‰—0·75‰—0·5‰ usw.), deren H-Ionenkonzentration bekannt ist, zugesetzt ist. Dadurch enthält man kolorimetrisch die entsprechende Säureverdünnung, aus deren Konzentration man den H-Ionengehalt ableiten kann. Der Gedanke, welcher der Methode zugrunde liegt, ist sicher gut und beachtenswert: Wenn wir mit einer einfachen klinischen Methode die H-Ionenkonzentration bestimmen könnten, so erhielten wir Werte, von denen man wirklich weiß, was sie chemisch zu bedeuten haben. Die Ausführung befriedigt jedoch noch nicht, da die Tropäolinfärbung der einzelnen Salzsäurelösungen zu wenig different ist und die HCl-Werte so auffallend hinter der Kongotitration zurückbleiben, daß wir sie als zu niedrig nicht ohne weiters annehmen können.

*** Vgl. *Pawlow,* Arbeit d. Verdauungsdrüsen, 1898, pag. 32 u. *Nirenstein* u. *Schiff,* Arch. f. Verdauungskrankheiten, Bd. 8, pag. 559, 1902.

Klinik der Verdauungskrankheiten eingebürgert wurde und jetzt hauptsächlich in der Modifikation von *Nirenstein* und *Schiff* (Verdünnung des zu untersuchenden Magensaftes auf $^1/_{16}$ mit $^1/_{20}$ Normal HCl) ausgeführt wird, die *Volhard*sche und die *Grützner*sche. Die von *Hammerschlag* angegebene Methode besitzt zu mannigfache Fehlerquellen, als daß sie breitere Anwendung gefunden hätte. Die Ausführung dieser Methoden im einzelnen darf ich wohl als bekannt voraussetzen. Die *Mett*sche Pepsinbestimmung beruht auf der Messung der verdauten Strecke einer Hühnereiweißsäule, die in einer Glaskapillare eingeschlossen ist. *Volhard* * bestimmt die Acidität des Filtrats einer Caseïnlösung, aus der nach Beendigung des Verdauungsversuches das Caseïn ausgefällt ist. Durch die Bildung salzsaurer Peptone bei der Pepsinverdauung wird nämlich ein Säurezuwachs des Filtrats erzielt, der zu der Pepsinkonzentration in Beziehung gesetzt werden kann. Endlich die *Grützner*sche Methode**, der die Lösung von Karminfibrin in 0·1% HCl nach Zusatz von steigenden Mengen von Magensaft zugrunde gelegt wird. Die Intensität der verdauenden Wirkung wird kolorimetrisch nach dem Grad der Rotfärbung der Lösung beurteilt. Ich halte diese Methode als qualitative für die beste und auch bei quantitativen Bestimmungen mit für die vorteilhafteste, obwohl — oder weil — sie die älteste ist. Da für die klinischen Magenuntersuchungen die relativen Wertangaben in Beziehung auf eine Vergleichsfarbenskala nicht überall gleichartig beurteilt werden können, so habe ich die Methode in der Weise in Anwendung gebracht, daß man bei fallendem Magensaftzusatz den Grenzwert, d. h. die Verdünnung bestimmt, welche eben noch verdauende Wirkung ausübt. Wichtig ist dabei, das Karminfibrin vorher zu prüfen, ob es nicht schon in der Säurelösung ($^1/_{20}$ Normal-HCl) eine Spur rote Farbe abgibt. Bei einem guten Präparat ist das nicht der Fall. Diese Art der quantitativen Pepsinbestimmung ist in der Arbeit von *Landerer* *** ausführlich mitgeteilt.

Von dem Magensaft (oder je nach der zu erwartenden Verdauungskraft von einer 10- oder 100fachen Verdauung mit $^1/_{20}$ Normalsalzsäure) wurden in ein kleines Reagensgläschen von ca. 3 *cm*³ Inhalt 2 *cm*³ eingefüllt und eine Reihe weiterer ebensolcher Reagensgläser mit je 1 *cm*³ $^1/_{20}$ Normalsalzsäure beschickt. Wir nennen das Röhrchen mit dem Magensaft Nr. 1, die folgenden Nr. 2, 3 usw. Aus Nr. 1 kommt nun 1 *cm*³ Magensaft (bzw. Verdünnung desselben) in Nr. 2 und wird mit der Pipette mit der dort befindlichen $^1/_{20}$ Normalsalzsäure (1 *cm*³) gemischt. Dann kommt 1 *cm*³ Mischung aus Nr. 2 in Nr. 3 und nach der Mischung daselbst wieder 1 *cm*³ aus Nr. 3 in Nr. 4 usw. Haben wir als Ausgangsmaterial 10% Magensaftverdünnung benützt, so haben wir nun Verdünnungen 1:10; 1:20; 1:40; 1:80 usw. Jetzt werden die Röhrchen mit gleichen Mengen Karminfibrin beschickt (2—3 kleinen Flöckchen) und das ganze bei Zimmertemperatur stehen gelassen. In 2—3 Stunden kann man die Verdünnung feststellen, in der das Pepsin eben noch wirksam ist. Der normale Magensaft zeigt noch in einer Verdünnung von 1:2000—1:10.000 verdauende Kraft. Geht man vom unverdünnten Magensaft aus, so ist es empfehlenswert, ihn zu neutralisieren.

Seit Jahresfrist ungefähr ist eine Pepsinbestimmungsmethode von *M. Jakoby* † in die Klinik eingeführt worden, die wegen ihrer Handlichkeit und Präzision sich rasch einbürgern dürfte. Nach der von *Solms* (Zeitschr. für klin. Mediz., Bd. 64, pag. 159, 1907) gegebenen Vorschrift würde sich

---

* Münchener med. Wochenschr., 1903, 49.

** *Pflügers* Arch., Bd. 8, pag. 452, 1874.

*** D. Arch. f. klin. Med., Bd. 93, pag. 563, 1908.

† Arb. aus d. Berliner pathol. Instituten, pag. 655, 1906.

die Ausführung dieser „Ricinmethode“ folgendermaßen gestalten: Die zu verdauenden Eiweißkörper sind unlösliche Beimengungen des toxischen Bestandteils des Ricinussamen. Von diesem Ricin (Vereinigte Chem. Werke, Charlottenburg) werden 0·5 *g* in 50 *cm*³ einer 1·5‰ Kochsalzlösung gelöst und filtriert. Das Filtrat ist leicht getrübt. Von der Ricinlösung werden in Röhrchen je 2 *cm*³ eingefüllt und 0·5 *cm*³ $^1/_{10}$ Normalsalzsäure zugesetzt. Zu dieser Mischung kommt von einer Verdünnung des Magensaftes 1:100 Aqua destillata 0·1—0·2—0·5—1·0 *cm*³, worauf der Inhalt jedes Röhrchens auf 3·5 *cm*³ mit Aqua destillata ergänzt wird. Nun kommt das Gestell der Reagensröhrchen in den Brutschrank, wo es 3 Stunden verbleibt. Nach dieser Frist wird festgestellt, bis zu welcher Magensaftverdünnung die klare Lösung fortgeschritten ist. Bezeichnet man die verdauende Kraft eines Magensaftes, von dem 1 *cm*³ einer Verdünnung von 1:100 die Ricinlösung aufhellt, als eine solche von 100 Pepsineinheiten, so findet man für normale Mägen nach dem Sekretionsreiz eines *Ewald-Boas*schen Probefrühstück eine verdauende Kraft von 100—200 Pepsineinheiten. So weit sich bisher übersehen läßt, hat sich diese Art der Pepsinbestimmung allen Anforderungen einer klinischen Untersuchungsmethode gewachsen gezeigt.

Fast zu gleicher Zeit trat die von *Fuld** herrührende, in wesentlichen Punkten ähnliche Methode auf den Plan, die als die Edestinprobe bezeichnet wird. Der Magensaft wirkt hier auf eine 1‰ klare Edestinlösung in $^1/_{30}$ Normalsalzsäure ein. Zu je 2 *cm*³ kommen fallende Mengen Magensaft. Nach 1—2 Stunden Verweilen in Zimmertemperatur wird Ammoniak oder konzentrierte Kochsalzlösung zugesetzt: Die Magensaftverdünnung des Röhrchens, das keine Eiweißfällung mehr zeigt, bildet den Maßstab der peptischen Kraft. Der Autor rühmt diesem Verfahren nach, daß die Einwirkung des verdauenden Ferments auf einen gut gekannten, kristallinischen, löslichen Eiweißkörper rationeller sei als die Benutzung von Eiweißsubstanzen unbekannter Konstitution. Allein dies dürfte praktisch nicht ausschlaggebend sein. Welche Methode sich behaupten wird, kann erst die Erfahrung weitverbreiteter Untersuchungen lehren. Bei der *Jakoby*schen Methode scheint es mir nicht unbedenklich zu sein, daß ein starkes Protoplasmagift bei der Fermentation zugegen ist. Auch wenn keine daraus entstehenden Hemmungsvorgänge zu befürchten sind, so ist vielleicht die 5% Kochsalzlösung für die Pepsinwirkung störend. Wenigstens habe ich bei geringem Pepsingehalt des Magensaftes mit der oben erwähnten *Grützner*schen Methode noch deutliche Verdauung bekommen, wenn die Ricinprobe gänzlich negativ ausfiel. Eventuell läßt sich dieser Nachteil durch geringere Konzentration der Na Cl-Lösung beseitigen. Bisher wurde stets angenommen, daß konzentriertere Salzlösungen die Fermentation, speziell die peptische Verdauung, stören.**

Die Bedeutung einer besonderen Bestimmung des Labfermentes (Chymosin) ist nach dem schon erwähnten inneren Zusammenhang, ja vermutlicher Identität desselben mit dem Pepsin problematisch geworden. Kann man überhaupt ein Auseinandergehen der Fermentwirkungen sich unter dieser Voraussetzung vorstellen? Ich glaube, es ist möglich, daß unter gewissen pathologischen Bedingungen die eine Funktion eines Fer-

* Verein für innere Mediz., Berlin, 1. Juli 1908.
** Vgl. *Levits* Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 48, pag. 187, 1906.

mentes gehemmt wird, ohne daß die andere schon gelitten hätte. Jedenfalls ist mangels genügend zuverlässiger Methoden die Kaseïn fällende Wirkung des Magensaftes unter pathologischen Bedingungen und speziell ihr Parallelgehen mit dem proteolytischen Ferment nicht genügend erforscht. *Blum* und *Fuld** verdanken wir ein solches zweckmäßiges Verfahren. Es vermeidet zunächst den Übelstand, daß jede Milch, auch wenn sie von derselben Kuh stammt, ein verschiedenes Labungsvermögen aufweist, durch Beschaffung eines gleichmäßigen Präparates in Gestalt des *Ekenberg*schen Milchpulvers. Von diesem Milchpulver werden 3 *g* mit der 9fachen Menge Wasser gelöst und die Lösung 1 Minute auf 80° erwärmt. Auf 98 cm^3 Milchpulverlösung kommen 2 cm^3 einer 20% Chlorcalciumlösung, um die im Magensaft vorhandenen Vorstufen des Ferments zu aktivieren. Nun werden Reagensgläser mit 4·5 cm^3 der Lösung und 0·5 cm^3 des filtrierten Magensaftes bzw. seiner Verdünnungen (1:10, 1:100, 1:500, 1:1000 usw.) beschickt. Die Probe bleibt 2 Stunden bei mittlerer Zimmertemperatur stehen und kommt dann auf 5 Minuten in ein Wasserbad von 37°. Die Magensaftverdünnung desjenigen Röhrchens, das eben noch Labwirkung zeigt, ist der Grenzwert. *Blum* und *Fuld* fanden im normalen Magensaft die Wirkungsgrenze bei einer Verdünnung von 1:3000—7000. Die von den Autoren noch weiter ausgebaute Methode** gibt klare Resultate, zurzeit scheint sie mir die beste aller klinisch anwendbaren Verfahren zu sein.

Interessante Untersuchungen über die molekulare Konzentration des Magensaftes verdanken wir *H. Strauss.**** Abgesehen von einer sehr starken Gefrierpunktsdepression desselben bei Magenkrebs sind diese Untersuchungen für die Diagnostik nicht anwendbar geworden.

Meine Herren! Alle die besprochenen Untersuchungsmethoden wenden wir an bei Gemischen von Magensaft und Speisebrei, die wir unter Benutzung der Schlundsonde gewinnen. Eine befriedigende Methode, beim normalen Menschen reinen Magensaft zu gewinnen, existiert, soweit ich sehe, nicht. Einige Worte möchte ich noch über die Art des Sekretionsreizes, über die verschiedenen Probeessen sagen, die zur Gewinnung des Magensaftes angegeben sind. Stets werden neue Probemahlzeiten zusammengestellt, ein Beweis, daß die vorhandenen nicht voll befriedigen. Tatsächlich gibt es auch meiner Erfahrung nach keine, auf die ich als einzige Methode angewiesen sein möchte. Ich glaube, daß man mit 3 Arten des Sekretionsreizes, mit 3 verschiedenen Probeessen, auskommen kann. Es sind dies: das *Ewald-Boas*sche Probefrühstück, die *Riegel*sche Probemahlzeit und eine Mehlsuppe, die entweder nach den *Sahli*schen Vorschriften hergestellt ist, oder eine Suppe aus *Knorr*schem Hafermehl in ähnlichen Mengenverhältnissen hergestellt ohne Fleischbrühe und Milchzusatz mit etwas Salz und Butter.

Das Probefrühstück ist die einfachste, orientierende Probe, die in einer großen Anzahl von Erkrankungen genügt. Am wichtigsten erscheint die Probemahlzeit, einmal weil sie gleichzeitig für die Sekretionsprüfung und Motilitätsbestimmung benutzt werden kann und für letztere Zwecke ausschlaggebend ist. Weiterhin ist die Probemahlzeit notwendig, wenn es

---

* Berliner klin. Wochenschr., 1899, Nr. 44. Festschrift f. *Ewald*.
** Biochem. Zeitschr., 1907, Bd. IV, pag. 63.
*** Verhandl. d. 18. Kongr. f. innere Med., pag. 556, 1901.

sich um die Beurteilung der reinen Sekretionsstörungen des Magens handelt. Die Absonderungsgeschwindigkeit des Magensaftes ist nämlich bei den verschiedenen Menschen sehr variabel und besonders bei den sekretorischen Neurosen des Magens äußerst launenhaft. Nicht selten bekommt man am Ende der ersten Stunde nach Probefrühstück normale oder gar subacide Werte, während bei Ausdehnung der Sekretion über einen längeren Zeitraum, 3—4 Stunden, wie sie der Magen zur Verarbeitung einer Probemahlzeit bedarf, die Superacidität und Supersekretion sich offenbart. Greifen wir zurück auf das früher gesagte, daß der Magensaft auch bei krankhaften Zuständen des Organs nur sehr schwer qualitative Veränderungen besonders in seiner Salzsäurekonzentration eingeht, so werden wir verstehen, daß zwischen alimentärer Superacidität und Supersekretion nur ein Unterschied besteht in dem Ablauf der Sekretionskurve. Bei der einfachen Superacidität wird rasch eine große Menge Magensaft von den Drüsen in der ersten Sekretionsperiode ausgeworfen, nachher schränken diese ihre Tätigkeit ein. Bei der alimentären Supersekretion ist das Verhalten anders: Anfänglich fließt nur eine mäßige Menge von Magensaft, in der 2.—3.—4. Verdauungsstunde steigt aber die Saftabsonderung weiter und bleibt längere Zeit auf beträchtlicher Höhe. Im ersteren Falle bekommen wir für die Titration der freien HCl (Kongo oder Phloroglucin-Vanillin) sowohl als für die der Gesamtacidität hohe Werte (z. B. Ges.-Acid. 120, HCl 80). Im letzteren dagegen tritt während der längeren Verdauungszeit eine innigere Bindung der HCl an die Peptone ein, wodurch die hohen Werte für die Gesamtacidität bleiben, die Werte für freie HCl aber sich in niedrigen Grenzen halten. Bei dieser alimentären Supersekretion ist der Mageninhalt stärker verdünnt — in zweifelhaften Fällen ist die Bestimmung des Schichtungsquotienten nach *Strauß* nützlich — und die Magenentleerung wird reflektorisch verlangsamt, da der Darm durch den Pylorusreflex sich vor zu viel saurem Inhalt schützt. Über solche Störungen gibt die Probemahlzeit entschieden die beste Auskunft. Die Probesuppe endlich brauchen wir bei carcinomverdächtigen Fällen, da eine sichere Beurteilung der wichtigen Milchsäureaktion nur dann möglich ist, wenn jede Beimischung von exogener Milchsäure ausgeschlossen wird. Eine solche ist bei Probefrühstück möglich, bei Probemahlzeit in der Regel vorhanden. Ich glaube, bei sinngemäßer Anwendung dieser drei Arten von Probekost, insbesondere Probefrühstück und Probemahlzeit, kann man auf die Methoden von *Jaworski* und *Gluzinski, Talma, Bourgel, Sée* verzichten. Nur möchte ich Ihnen, meine Herren, empfehlen, bei der Anordnung der Probeessen auf die Geschmacksrichtungen und Gewohnheiten der Patienten Rücksicht zu nehmen. Wir wissen, wieviel die Psyche bei der Magensaftsekretion mitzusprechen hat. Die voluminöse Probemahlzeit zu ungelegener Stunde kann trügerische Bilder von der Magentätigkeit entwerfen; eine kleine Modifikation einer Probekost, die den Appetit des Kranken reizt, gibt möglicherweise viel bezeichnendere Zahlen als eine widerwillig hinabgewürgte Speise.

Es sind, meine Herren, nun noch die Methoden der Funktionsprüfung des Magens zu besprechen, die nach der Tendenz ihrer Urheber als Universalmethoden zu bezeichnen wären. Sie wollen gleichzeitig Motilität und Sekretion bestimmen, und zwar womöglich die Gesamtmenge des abgesonderten Magensaftes.

Als erster hat sich *Pfaundler** an diese Aufgabe gemacht mit scharfsinnigen, aber komplizierten Berechnungen, die allgemeine Verbreitung nicht finden konnten. *Sahli*** hat dann erstmals eine klinisch unschwer verwertbare, äußerst fein erdachte Methode angegeben, wodurch er hauptsächlich die Täuschungen der Sekretionsprüfung vermeiden will, die durch Unregelmäßigkeiten in der Magenentleerung und -resorption bedingt werden. Zunächst wird nach einer verbesserten *Matthieu-Remond*schen Methode die Gesamtmenge des Mageninhalts bei Einführung der Sonde bestimmt. Durch den Zusatz von fein emulgiertem Fett in seiner Suppe, das nach der Annahme des Autors auch in dem Gemenge von Suppe und Magensaft gleichmäßig verteilt ist, ermöglicht er die Berechnung der Verdünnung der Suppe durch Magensaft, das heißt der Menge des im Augenblick der Untersuchung vorhandenen reinen Sekretes. Endlich ergibt sich die Acidität des reinen Magensaftes.

Zur Ausführung der *Sahli-Seiler*schen Methode ist es ratsam, die Vorschriften *Sahlis* (Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden, 4. Aufl., 1905, pag. 420 ff.) zur Hand zu nehmen. Ich muß mit Rücksicht auf den Raum es mir versagen, eine Darstellung der Methode, so wie sie praktisch ausgeführt werden soll, zu geben. Es ist aber für jeden, der sich für die Prüfung der Magenfunktionen interessiert, sehr zu empfehlen, sich in den Veröffentlichungen *Sahlis* über den Gedankengang der Untersuchung zu unterrichten und seine Grundsätze sich einzuprägen.

Die *Sahli*sche Funktionsprüfung hat nicht die Verbreitung gefunden, die ihr zu gebühren schien. Dazu mag in erster Linie ihre Umständlichkeit beigetragen haben, die jedoch den meisten Untersuchern, die sie in Anwendung gebracht haben, anfänglich größer zu sein schien, als sie es tatsächlich ist. Außerdem wurden aber theoretische und praktische Einwendungen erhoben. Die im Magen mögliche Sedimentierung des Inhalts, bei der das Fett eine Oberflächenschicht bilden mußte, stört die Genauigkeit der Berechnung. Das Fett kann schon im Magen — diesen Einwand hat *Sahli* in seinen ersten Veröffentlichungen bekämpft — zum Teil gespalten werden. Auch hemmt der reichliche Fettgehalt der Probekost die Magensaftabsonderung, die Suppe stellt daher keinen adäquaten Sekretionsreiz dar. Alle diese Einwände haben etwas richtiges, sie genügen aber doch wohl nicht, das Verfahren als unsicher und irreführend zu verurteilen. Mit ähnlich großen Fehlerquellen werden eben alle Funktionsprüfungen des Magens zu rechnen haben. Wenn sich die Methode auch nicht in der Praxis einbürgern kann, so wäre es zu bedauern, wenn sie in den Krankenhäusern bei Untersuchungen zu bestimmten Zwecken nicht mehr herangezogen würde.

Denselben Gesichtspunkt wie *Sahli*, den Einfluß der Motilität des Magens auf die Prüfungsergebnisse seiner Sekretion im Auge zu behalten, sowie die weniger hochgradigen Störungen der Magenbewegung kennen zu lernen, hat *H. Strauss**** seiner Magenfunktionsprüfung durch das Fettzwiebackfrühstück zugrunde gelegt. Eine eingehende Darstellung dieser Methode, die noch weiter ausgebaut werden soll, ist mit Rücksicht auf die Kompliziertheit einzelner Manipulationen jetzt nicht möglich. Der Gang

---

* D. Arch. f. klin. Med., LXV.

** Vgl. *Seiler*, D. Arch. f. klin. Med., 1901, LXXI, pag. 271.

*** Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 29 und Zeitschr. f. klin. Med., 1908, LXV, pag. 161.

der Untersuchung wird charakterisiert durch folgende Einzelheiten: Korinthenprobe — morgens Fettzwiebackfrühstück (800 *cm*³ Tee, 50 *g* Zwieback, 5·6 *g* Fett enthaltend) — Ausheberung in 2 Portionen. Restbestimmung nach dem *Strauß*schen Verfahren — es folgt die Aziditätsbestimmung, mikroskopische Untersuchung, Feststellung der „Schichtungsquotienten" und des Fettrestes. Die Fettbestimmung wird hier mit dem *Zeiss*schen Refraktometer vorgenommen, nachdem das Fett in ätherische Lösung übergeführt ist. Ausgedehntere Anwendung des Verfahrens wird es entscheiden müssen, ob es dem *Sahli*schen wesentlich überlegen ist, wie der auf diesem Gebiete sehr kompetente Autor annimmt.*

Endlich soll die Möglichkeit, eine Sekretionsprüfung des Magens mit Umgehung des Magenschlauches vorzunehmen, kurz berührt werden. Der Arzt kommt ja ab und zu in die Lage, auf die Einführung des Schlauches verzichten zu müssen. *Sahli*** hat, veranlaßt durch die Versuche von *Ad. Schmidt*, der die Verdauung des ungekochten Bindegewebes als eine ausschließliche Funktion des Magensaftes nachwies, eine derartige Untersuchungsmethode bekanntgegeben: die Desmoidreaktion. In kleinen Gummibeutelchen, die mit einem rohen Catgutfaden verschlossen sind, wird Methylenblau (eventuell auch Jodoform) zur Mittagsmahlzeit eingenommen. Ist die peptische Magenverdauung nicht gestört, so erscheint nach zirka 6 Stunden Methylenblau (oder Jod) im Urin (beziehungsweise Speichel). Bei insuffizienter Sekretion wird das Reagenz gar nicht oder sehr verspätet ausgeschieden. Man darf die Reaktion jedoch nicht einem Indikator für freie HCl gleichsetzen. Überhaupt wird häufig der Frage: ist freie Salzsäure oder nicht vorhanden, zu viel Bedeutung beigemessen, zumal wenn man nur qualitative Proben anstellt. Ein wenig mehr Peptone im Magen kann die Reaktion auf freie Salzsäure zum Verschwinden bringen, obwohl ein völlig genügender verdauungstüchtiger Magensaft abgeschieden wurde. Das rasche Auftreten einer positiven Reaktion ist am wertvollsten, bei länger hinausgezogener Lösung des Catgut ist vielleicht doch das Pankreassekret beteiligt. Besteht eine Nierenerkrankung, so ist an eine Verlangsamung der Ausscheidung durch die Niere zu denken. Die Reaktion ist nicht absolut verläßlich, aber brauchbar, wenn wirklich zwingende Gründe gegen eine gewöhnliche Funktionsprüfung sprechen, sie wäre jedoch geradezu schädlich, wenn sie den Arzt verleiten sollte, den Magenschlauch weniger häufig in die Hand zu nehmen.

Eine Reihe von Untersuchungsmethoden, die allein für bestimmte Gebiete der Magenpathologie Bedeutung haben, werden wir im Zusammenhang mit jenen erörtern.

* Jüngst ist durch *Schläpfer* (Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 36) ein Verfahren angegeben worden, das Motilität und Sekretion gleichzeitig zu beurteilen erlaubt. Eine aus Eiweiß, Fett und Kohlehydraten zusammengesetzte Suppe, die mit Neutralrot gefärbt ist, zeigt durch die Farbe des Urins die erste Entleerung des Magens und das Ende dieses Prozesses an. Im Ausgeheberten werden die Mengenverhältnisse von Suppe und Magensaft bestimmt. Die peptische Kraft läßt sich ungefähr aus der Färbung des filtrierten Mageninhalts schätzen, die Acidität wird titriert. Interessant ist bei dieser Methode die leichte Kenntlichmachung des Magenschleims durch das Neutralrot. Die Verwendung dieses Farbstoffes als Indikator bei der Titration ist zu beanstanden. Die Schätzung der Menge des abgesonderten Magensafts darf nicht auf große Genauigkeit Anspruch erheben. Auch hier gilt der Satz, man soll bei Magenuntersuchungen nicht zu viel auf eine Karte setzen.

** Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1905, Nr. 8 u. 9.

Magengeschwür.

Die Darstellung des Magengeschwürs und der Magenblutung, die *C. A. Ewald* vor nunmehr 4 Jahren in der Deutschen Klinik gegeben hat, bedarf, meine Herren, in den wesentlichsten Punkten kaum einer Ergänzung. In der Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung ist in dem genannten Zeitraum kein prinzipieller Fortschritt geleistet worden, so daß wir uns mit wenigen Bemerkungen begnügen können. Dem klinischen Krankheitsbilde einen neuen Zug hinzuzufügen, dürfte nicht leicht werden, nachdem ein Autor, der über mehr als 1000 klinische Beobachtungen zurückblickt, eine eingehende Darstellung dieser Seite des Gegenstandes geboten hat. Dagegen wird es nicht unnütz sein, auf die aktuellen Fragen der Therapie, die sich ja in kurzer Zeit erheblich verschieben können, vom heutigen Standpunkt aus etwas genauer einzugehen.

Die herrschenden Anschauungen von der Entstehung des Magengeschwürs sind in vielen Punkten recht widerspruchsvoll. Zahlreiche Forscher haben sich um die experimentelle Klärung dieser Fragen bemüht, jedoch ohne befriedigenden Erfolg. Es stellte sich bei all diesen Untersuchungen bald heraus, daß das künstliche Ulcus ventriculi, das trotz Verhinderung des Aneinanderlegens der Schleimhautränder oder Überspülung mit stark saurem Magensaft von rascher Heilung nicht zurückgehalten werden kann, etwas ganz anderes ist als das zum Fortschreiten neigende, jahrelang dauernde Geschwür, das gar keine Erscheinungen reaktiver Entzündung, keine Proliferation zeigt, sondern als fortschreitende Gewebsnekrose vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus bezeichnet werden muß. Nach den Erfahrungen der experimentellen Forschungen müssen bei der Entstehung des Ulcus pepticum 2 Faktoren wirksam sein: Erstens eine lokale Ursache der Geschwürsbildung, der Nekrose, zweitens ein Moment, das der Heilung dieser Nekrose entgegenarbeitet. Es fragt sich zunächst, wie kommen die lokalen Gewebsschädigungen primär zustande, ohne die wir unter keinen Umständen eine Selbstverdauung der Magenschleimhaut anzunehmen berechtigt sind. Die Nekrosen entstehen, so würde Ihnen der pathologische Anatom antworten, in erster Linie durch lokale Störungen der Gewebsernährung, durch Störung der Blutzufuhr. Eine solche Ursache wäre gegeben bei chlorotischen Individuen, die ja zu lokalen Zirkulationsstörungen, zu Thrombenbildungen neigen, die tatsächlich auch sehr häufig an Ulcus ventriculi erkranken. Für eine große Anzahl sonstiger Kranker fällt jedoch diese Ursache fort. Gefäßerkrankungen sind in dem Alter, das für das Ulcus ventriculi in Betracht kommt, viel zu selten, um ernstlich in Frage zu kommen, der lokale Gefäßkrampf mit Anämie eines Schleimhautgebietes nach der Annahme von *Klebs* ist rein hypothetisch.

Für eine Reihe von Magengeschwürerkrankungen ist die Annahme einer lokalen Ernährungsstörung noch nicht befriedigend. Wir müssen die Ursachen dieser Anomalie selbst weiter zurückverfolgen. Nach meinem Dafürhalten ist die Entstehung des Ulcus ventriculi durch bakterielle Ursachen zurzeit die wahrscheinlichste Erklärung. Die überraschenden Ergebnisse der Bakteriologie des Blutes haben die Anwesenheit von Mikroben im Blutstrom zu einem nicht ungewöhnlichen Befunde bei den verschiedensten Krankheiten gemacht. Auch bei leichteren alltäg-

lichen Erkrankungen, wie Anginen, ist das Eindringen von Mikroorganismen in die Blutbahnen erwiesen. Ist ja doch in den letzten Jahren versucht worden, die Appendicitis zu einer Blutmetastase der bakteriellen Entzündung der Tonsille zu stempeln. Wir werden uns vorstellen dürfen, daß Verschleppung geringer Keimmengen in die inneren Organe symptomlos mit dem Abklingen der ursprünglichen Erkrankung vorübergeht. Der Magen allein verhält sich vermöge seiner ganz eigenartigen drüsigen Funktionen anders, die minimale Herderkrankung beeinträchtigt die Vitalität der Drüsen und die Defektbildung tritt ein. Das tatsächliche Vorkommen mykotischer Embolien hat zuerst *Nauwerck** festgestellt. Man braucht aber nicht anzunehmen, daß die bakterielle Schädigung stets in, ich möchte sagen, so grob sinnfälliger Weise vor sich geht. Sicher können toxische Produkte allein schon lokale Gefäßschädigungen bewirken. Das stark anastomosierende Netz der Venen des Pfortadergebietes ist sehr wohl dazu geeignet, Produkte einer in ihrem Quellgebiet verlaufenden Entzündung auch in den Magen zu verschleppen. Daß solches häufig vorkommt, beweisen uns die Magenblutungen und Ulcerationen bei septischen Prozessen am Darm und Peritoneum, sowie dieselben Vorkommnisse bei ausgedehnten Laparotomien, die von chirurgischer Seite häufig genug beobachtet werden. Die Multiplizität der Geschwüre, das Erkranken gegenüberliegender, sich öfters aneinander lagernder Schleimhautpartien, das gleichzeitige Vorkommen von Magen- und Duodenalgeschwüren spricht für eine infektiöse Ursache. Es wäre wohl denkbar, ist aber meines Wissens nicht genauer untersucht, daß die zum Teil recht zahlreichen Solitärfollikel des Magens ähnlich wie diejenigen des Wurmfortsatzes oder der Tonsillen der Schauplatz mikroskopischer Entzündungen oder Nekrosen sein könnten und das Zentrum eines Gewebszerfalls bildeten, der zu einem vollständigen Ulcus ventriculi auswachsen würde.

Die Rolle der sogenannten hämorrhagischen Erosionen in der Entstehungsgeschichte des Ulcus ist noch unsicher. Höchstwahrscheinlich sind die unter dem genannten Namen zusammengefaßten Schleimhautveränderungen keine gleichwertigen pathologischen Prozesse. Ein großer Teil derselben ist ohne Zweifel belanglos, „Stigmata ventriculi" *(Beneke)*, sie sind gleichzusetzen den kleinen Schleimhautblutungen, die wir bei allen stärkeren Zirkulationsstörungen, Intoxikationen usw. zu sehen gewohnt sind; häufig handelt es sich um agonale Vorgänge. Andrerseits sehen wir oft bei schweren, ja tödlichen Blutungen nichts weiter als diese oberflächlich angedeuteten Hämorrhagien, dann allerdings in größerer Menge. Bei solchen anatomischen Befunden ist nicht selten die Ähnlichkeit größerer Erosionen mit kleinen Magengeschwüren sehr auffallend. Histologisch betrachtet gehen die hämorrhagischen Erosionen des Magens nicht unter die Muscularis mucosae herab, während unterhalb derselben die Gefäße Erweiterung und einzelne Blutextravasate zeigen. Bei der Entstehung der besprochenen Veränderungen hat man mehrfach an Beteiligung der Nervenbahnen gedacht, besonders dem Bauchsympathicus eine erhebliche Rolle zugeschrieben. Daß experimentell durch Schädigung des Zentralnervensystems (Rückenmark) Magengeschwüre und Erosionen erzeugt werden können, hat schon *Schiff* gezeigt. Die Vagusdurchschneidung unter dem

* Münchener med. Wochenschr., 1895, Nr. 38 u. 39 und 1897, Nr. 35 u. 36.

Zwerchfell, Entfernung des Plexus coeliacus und der Splanchnici führt bei Tieren zu Erosionen, Geschwür- und Narbenbildung.* Allein diese Geschwüre sind doch weit mehr in Analogie zu setzen mit den trophoneurotischen Ulcerationen an anderer Körperstellen nach Durchschneidung zugehöriger Nerven oder sie sind durch die Störung in der Blutversorgung vermöge der veränderten Gefäßinnervation verständlich. Beim Menschen ist etwas entsprechendes nie beobachtet worden.

Der Einfluß des Nervensystems auf die Geschwürsbildung im Magen führt uns auf den zweiten Punkt unserer Fragestellung: Wie ist das Offenbleiben und Fortschreiten der Geschwüre zu erklären? Hier sind wir noch unsicherer als bei dem Problem der ersten Entstehung. *Matthes*** hat auf Grund seiner Experimente diesen Vorgang sich durch die ständige Benetzung mit superacidem Magensaft erklärt. Allein das Fortschreiten der Geschwüre ist damit nicht verständlicher. Vor allem aber muß man mit der Tatsache rechnen, daß echte Magengeschwüre vorkommen bei Menschen, die völlig normalen oder selbst subaciden Magensaft absondern. Hier mögen, das ist nicht von der Hand zu weisen, anatomisch nicht faßbare Störungen in den Nervenbahnen die zu erwartende Heilungstendenz der Geschwüre hemmen. Daß die zentralen Nervenbahnen beim Ulcus ventriculi erheblich in Mitleidenschaft gezogen werden, wissen wir schon durch die Tatsache des Pylorospasmus. Der ursächliche Zusammenhang von Superacidität und Ulcus ist unsicher; die Möglichkeit, daß Superacidität die Folge des Ulcus ist, darf nicht von der Hand gewiesen werden.

Ob das Trauma für das Magengeschwür als einzige Ursache genügt, ist noch nicht ausgemacht. Die Erfahrungen der Chirurgen hinsichtlich Magenblutungen nach Operationen an Bauchorganen — neuerdings wurde nach Operationen an der Milz derartiges beschrieben — lassen den Gedanken an indirekte Wirkungen offen. Verfasser konnte bei einem Manne durch direkte Gewalteinwirkung auf die Milzgegend Hämatemesis und chronische Ulcusbeschwerden beobachten. Unter welchen Bedingungen gleichzeitig Ulcus und Carcinom im Magen vorkommen kann, zeigt ein interessanter, von *Fleiner**** beobachteter Fall. Eine allgemeine Carcinomatose hatte von der Serosa ausgehend die Magenwand infiltriert und durch Infiltration der Gefäßscheiden Thrombosen erzeugt, die zur Entstehung eines Ulcus führten.

Meine Herren! Über die klinischen Erscheinungen, die einzelnen Erkrankungsformen und die Diagnose des Magengeschwürs gehen wir hinweg. Bei der Besprechung der occulten Magenblutungen werden noch einige Bemerkungen hinsichtlich des Ulcus angezeigt sein.

Bei der Behandlung des Magengeschwürs, auf die wir etwas näher einzugehen Veranlassung haben, steht nach wie vor die Diätetik im weitesten Sinne im Vordergrund des Interesses. Die meisten heute gebräuchlichen diätetischen Behandlungsformen bauen sich auf der *Leube-Ziemssen*schen Ulcuskur auf, deren Prinzipien†: äußere Ruhe, anfängliche

* Andere Experimentatoren vermißten bei diesen Operationen jegliche Wirkung auf die Magenschleimhaut.

** *Zieglers* Beiträge, 1893, XIII.

*** *Zieglers* Beiträge, Festschrift für *Arnold*, 1905.

† Vgl. Grenzgebiete, 1897, II.

Ruhigstellung des Magens mit ganz allmählich steigender Inanspruchnahme der Magenverdauung, Wärmeapplikationen und eventuell Gebrauch salinischer Mineralwässer mit größeren oder kleineren Änderungen beibehalten sind. Eine grundsätzlich abweichende Anschauung vertritt *Lenhartz*, der die möglichst rasch zu bewirkende Kräftigung der unterernährten oder durch Blutung heruntergekommenen Kranken als wichtigeres Gebot vor das Ruhighalten des erkrankten Organs stellen möchte. Es ist nicht zu leugnen, daß auch diese Auffassung ihre Berechtigung hat. Und da in der praktischen Medizin die Empirie immer noch das Steuer des ärztlichen Handelns lenkt, so verdient es die größte Beachtung, daß *Lenhartz* auch neuerdings in einer Veröffentlichung, in der er über eine imponierende Zahl von Magengeschwürkranken seiner Beobachtung berichtet, aufs wärmste seine Methode empfiehlt.* Sie ist von *C. A. Ewald* pag. 500 des Bandes V der Deutschen Klinik beschrieben. Während man früher *Lenhartz* entgegenhalten konnte, daß seine Resultate nicht besser seien als die der Anhänger *Leube*scher Grundsätze, sind diese nach der neuen Publikation besonders hinsichtlich der Nachblutungen als ungewöhnlich günstig zu bezeichnen.

Wie werden wir uns nun bei der Behandlung des frisch blutenden Magengeschwürs, das stets als ein wichtiges Testobjekt eines diätetisch gut geschulten Therapeuten gegolten hat, zu verhalten haben? Ist das Prinzip der Schonung in die erste Linie zu stellen, oder das der raschen Kräftigung; kann man das eine tun und das andere nicht lassen?

Ich möchte Sie, meine Herren, zunächst auf eine Unterscheidung aufmerksam machen, die mir in den letzten Jahren nützliche Dienste geleistet hat. Die Patienten mit frischen Magenblutungen lassen zwei Typen erkennen, die sich prognostisch sehr verschieden verhalten. Die Mehrzahl der Kranken sind trotz augenblicklicher Anämie in ihrem Kräftezustand nicht erheblich beeinträchtigt oder überwinden doch rasch die erste Schwäche nach der Blutung, sie sind wohl infolge langdauernder Magenbeschwerden abgemagert, aber die Gewebe haben doch ihre normale Konsistenz, ihren Turgor bewahrt. Diese Leute sind dankbare Patienten, was den Erfolg der Behandlung anlangt, und bei ihnen kommt man mit geringerer Schonung und baldiger reichlicher Ernährung ohne Schwierigkeiten zum Ziel. Eine Minderzahl von Kranken dagegen hat einen wesentlich anderen Habitus. Trotzdem daß keine oder nur sehr schwache Blutungen vorausgegangen sind, machen sie einen auffallend gedunsenen Eindruck. Ohne sonstige Erscheinungen von hämorrhagischer Diathese besteht Neigung zu Nasenbluten. Die Blässe ist so stark oder stärker ausgesprochen als bei der ersten Gruppe von Patienten, obwohl die bekannten Blutveränderungen der Chlorose sowie ihre klinischen Charakteristika fehlen können. Diese Kranken, die sich viel weniger schnell auf einen einmaligen Blutverlust erholen, neigen zu immer wiederkehrenden Blutungen und sind mit äußerster Vorsicht zu behandeln. Einzelne derselben sieht man trotz der größten Bemühungen der Ärzte an Erschöpfung zugrunde gehen. Es liegt nahe, bei ihnen an eine veränderte Blutbeschaffenheit, an eine primäre Bluterkrankung zu denken, aber der Nachweis irgend einer konstanten Veränderung in dieser Richtung gelingt

* Med. Klinik, 1907, pag. 405.

nicht. In der Regel besteht eine mehr oder weniger starke Hydrämie, die roten Blutzellen sind stark vermindert, wobei die Hämoglobinverarmung der einzelnen Zelle, die wir bei schweren Chlorosen finden, häufig fehlt. Die Leukocyten sind quantitativ nicht so erheblich beeinträchtigt und morphologisch unverändert. Auch die Blutgerinnungszeit, die ich mehrfach kontrollierte, ist nicht so hochgradig verlängert, daß es erlaubt wäre, Schlüsse darauf zu bauen. Allgemeine Erscheinungen von hämorrhagischer Diathese fehlen, kurz kein greifbar veränderter hämatologischer Befund. Es ist zuzugeben, daß dieser Unterscheidung gegenüber der Vorwurf des Subjektivismus eine gewisse Berechtigung hat, sie hat mich aber, seitdem ich regelmäßig eine größere Zahl von Magengeschwürkranken nach frischer Hämatemese in Beobachtung bekomme, vor manchen unangenehmen Überraschungen bewahrt.

Bei den von vornherein leichter erscheinenden Krankheitsfällen kann man eine diätetische Behandlung durchführen, die sich im wesentlichen an *Lenhartz*sche Grundsätze hält. Nur die ersten 24 Stunden wird man im Interesse der Kranken völlige Abstinenz anordnen, ihm Durstklistiere nach Entleerung des Rectum und Colon descendens von 200—300 cm^3 Wasser mit 5—10 Tropfen Tct. opii spl. 3—4mal täglich verabreichen, ihn zur Bekämpfung des Durstes kleine Eisstückchen in den Mund einführen lassen, womöglich so, daß das Schmelzwasser nicht geschluckt werden darf. Je nach der Schwere der Blutung kommen subcutane Kochsalzinfusionen und die noch zu erwähnenden Gelatinemedikationen in Frage. Ob Morphininjektionen vorgenommen werden sollen, kann man von der mehr oder weniger starken Erregung und den Schmerzen der Kranken abhängig sein lassen, in der Regel vermeidet man diese Medikation besser, die in den Darm eingeführten Opiate genügen meist. Der an einem Reifengestell befestigte Eisbeutel darf keinen Druck auf die Magengegend ausüben; er dient zugleich dazu, dem Kranken die Pflicht des völligen Ruhigliegens stets ins Gedächtnis zurückzurufen. In den ersten 24—30 Stunden per os Nahrung zu geben, scheint mir wirklich nicht nötig, wenn man für Wasserzufuhr anderweitig sorgt. Eiweißkörper hat der Darm aus dem ausgetretenen Blute reichlich zur Verfügung; daß er sie tatsächlich resorbiert, geht aus Stickstoffbestimmungen von *Strauß** hervor.

Nach Abschluß dieser kurzen Karenzperiode wird löffelweise eisgekühlte Milch gegeben, die je nach der Geschmacksrichtung des Kranken Zusätze (aber keinen Kaffee) erhalten kann. Nach einem weiteren Tag kann laue Milch, Schleimsuppen in allmählich steigenden Quantitäten gereicht werden, dann erst, wenn dies vertragen wird, nicht zu stark gesalzene Bouillon mit Eigelb und Zusätze von Nutrose, Plasmon, Leguminosenmehl, verschiedene Gelées am Ende der ersten Woche. Als Indikator, der anzeigt, in welcher Gangart fortgeschritten werden kann, dient hauptsächlich der Schmerz. Wenn die spontanen Schmerzempfindungen sehr rasch zurückgehen, so braucht man kein Bedenken zu tragen, ähnlich der *Lenhartz*schen Vorschrift am Beginn der 2. Woche fein verteiltes Fleisch, Milchreis, wenig Zwieback zu versuchen. Hält aber der Schmerz länger an, so muß die flüssige Diät fortgesetzt werden, wenn auch die 2. Woche darüber vergehen sollte und die Ernährung des Kranken tatsächlich nicht

---

* Med. Klinik, 1907, pag. 1285.

ganz den nötigen Kalorienbedarf erreicht. Am längsten zu meiden sind die Gemüse, die in der 3.—4. Woche in Püreeform begonnen werden, die groben, celluloseреichen (Kohl, Kraut, Hülsenfrüchte, Rüben, Salat, scharfe Gewürze) sind ebenso wie grobes, kompaktes Brot auf Monate hinaus zu widerraten.

Der kurgemäße Gebrauch der salinischen Mineralwässer, besonders des Karlsbader Brunnen, wurde vielfach in den Anfang der eigentlichen Ulcusbehandlung verlegt. Ein erfahrener Kliniker, wie *Liebermeister*, hat diese Behandlung grundsätzlich bei allen Ulcuskranken durchgeführt, sobald die unmittelbare Gefahr einer Blutung vorüber war, und damit gute Resultate erzielt. Man kann sicher ohne Nachteil des Patienten diese Trinkkur in die Nachbehandung verweisen. Im Anfang der eigentlichen Ulcuskur sollte man mehr Gewicht darauf legen, alle die Ernährung herabsetzenden Einflüsse auszuschalten.

Wenden wir uns nun zu den eben charakterisierten schwereren Fällen. Bei diesen wird man ohne eine längere Carenzperiode nicht auskommen. Hier tritt die Notwendigkeit einer kunstgerechten rektalen Ernährung hervor, die Zufuhr von Wasser allein per rectum oder subcutan genügt nicht mehr. Man gibt nach dem Reinigungsklistier über den Tag verteilt 3 Nährklistiere von 200—300 *cm*³ je nach der Leistungsfähigkeit der Sphincteren und zweckmäßig noch dazwischen oder für die Nacht ein Durstklistier, stets mit mäßigem Opiumzusatz. Die Art der Zusammensetzung kann sehr variiert werden, als Grundlage wird man sich immer an Milch, Ei, Traubenzucker halten. Auf die Einzelheiten brauche ich hier nicht einzugehen, da *v. Leube* in diesem Werke in seinem Aufsatz über extrabuccale Ernährung (Band I, pag. 64) alles Wissenswerte eingehend besprochen hat. Auch auf die Vorlesungen von *H. Strauß* „Über Diätbehandlung innerer Krankheiten" (Berlin 1908) sei an dieser Stelle hingewiesen, da mir die Diätfragen bei Magenkrankheiten dort mit besonderer Umsicht und kritischer Abwägung besprochen zu sein scheinen. Nachdem man demnach in solchen Fällen die extrabuccale Ernährung auf 2—4 Tage ausgedehnt hat, wird die Nahrungszufuhr per os wieder aufgenommen und in der oben angedeuteten Weise, nur viel allmählicher, tastender gesteigert. Feste und die Magensaftsekretion anregende Nahrungsstoffe, Fleisch, Bouillon werden jedenfalls nicht vor dem Ende der 2. Woche erlaubt. Bei diesen Patienten tritt nun auch die medikamentöse Behandlung mehr in den Vordergrund, die bei den leichteren Fällen ohne Schaden ziemlich einfach gestaltet werden kann. Unter derartigen erheblichen Schwierigkeiten in der Ernährung, bei der Notwendigkeit, längere Zeit vollständig sich auf flüssige Diät zu beschränken, kann der in der Ernährungstherapie erfahrene Arzt durch die Geschicklichkeit der Variierung und Kombination der in Anbetracht kommenden Nahrungsmittel es erreichen, daß die Patienten ohne zu großem Verlust an Körpersubstanz über die kritische Zeit hinwegkommen. Möglich ist dies nur durch stete Kontrolle der calorimetrischen Berechnung oder Schätzung. Diese mag ja anfänglich für den Praktiker sehr umständlich erscheinen. Sobald man sich aber durch Übung von der Kalorientabelle (zu empfehlen ist besonders die von *Schwenkenbecher* zusammengestellte, Verlag von Thieme-Leipzig) einigermaßen emanzipiert hat, bekommt man einen raschen Überblick, ob die aufgenommenen Quantitäten, die gewichtsmäßig bestimmt werden müssen, zu sehr unter das Niveau des Caloriengleichgewichtes (zirka 30 Cal. pro *kg* für einen bettlägerigen Kranken) sinken.

Die Besprechung der Arzneibehandlung des Magengeschwürs sollen die Medikamente eröffnen, welche bei wiederholten, gefahrdrohenden Blutungen diese zu hemmen geeignet sind. Hier möchte ich in erste Linie nach den allgemein diätetischen Maßnahmen die Gelatine stellen, die je nach Umständen subcutan, als Klistier und innerlich zur Anwendung kommen sollte. In den dringlichsten Fällen ist zunächst die subcutane Applikation geboten, wo wir 20—60 *g* steriler Gelatine von einwandfreier Herkunft (am besten Gelat. steril. Merck in Tuben) in das Unterhautzellgewebe der Brust oder der Außenseite des Oberschenkels injizieren. Von Tetanusinfektion ist bei Verwendung sorgfältig hergestellter Gelatine nichts mehr verlautet. Sind Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung angezeigt, so kann man diesen, ohne die Geschwindigkeit des Einlaufens der körperwarmen Flüssigkeit wesentlich zu vermindern, 2—5% sterile Gelatine zusetzen. Die Notwendigkeit der Wasserzufuhr vom Darm aus gibt uns Gelegenheit, von der Schleimhaut des Colon aus gewöhnliche Speisen, Gelatine (in 10—15% Lösungen) zur Resorption zu bringen. Diese Art der Gelatinezufuhr kann längere Zeit fortgesetzt werden, auch wenn die Speisenaufnahme per os erlaubt ist. Endlich ist es vorteilhaft, bei Kranken, die zu rezidivierenden Blutungen neigen, gewissermaßen prophylaktisch Gelatine längere Zeit innerlich zu geben, wobei ein Corrigens des faden Geschmackes halber erforderlich ist: Gelat. alb. 50·0, Elaeosacch. citr. 20·0, Aq. dest. ad 300·0; 2stündlich 1 Eßlöffel der leicht erwärmten Mixtur.

Aus der Reihe der sonstigen Haemostyptica, die bei Magenblutungen wenig deutliche Wirkungen aufweisen können (Ergotinpräparate, Hydrastis canad. Hamamel. virgin., sowie Adrenalin), möchte ich ein neuerdings wieder von englischen Autoren warm empfohlenes, Gerinnung beförderndes Mittel erwähnen, Calcium lacticum 3mal 1·0 pro die, das selbstverständlich nur bei weiter bestehender Neigung zu Blutungen in Betracht kommt. Der höhere Kalkgehalt des Blutes ist der Gerinnung förderlich durch Aktivierung der Gerinnungsfermente.* Die Wirkung ist aber keineswegs konstant, häufiger als bei Gelatine versagt sie.

Die lang erprobten, der Indicatio morbi entsprechenden Mittel, voran das Wismut, sind in ihrem therapeutischen Nutzen nach wie vor unbestritten. Mit Rücksicht auf die schon erwähnten Nitritvergiftungen wird man das Bismuth. carbonic. oder die Bismutose (Wismuteiweißverbindung) dem basisch-salpetersauren Salze vorziehen, die unbedenklich in den großen, von *Kussmaul* und *Fleiner* empfohlenen Dosen (10—20 *g*) gegeben werden können. Es wird mit Magnesia usta, Natr. bicarbonic. oder carbon. gerne kombiniert. Als Ersatzmittel hat *G. Klemperer*** gepulvertes Aluminium empfohlen. In Anwendung kommt das Mittel als Glycerinpaste: „Escalin", die mit Wasser zu einer Emulsion verrieben wird. Mehrere Tage hintereinander werden 10 *g* gegeben. Trotz des Einwandes von *Bickel*, daß das Aluminium einen Sekretionsreiz bildet und sich unter Wasserstoffentwicklung löst, wird man nach den bisherigen befriedigenden Erfahrungen zu einer weiteren Prüfung des Mittels auffordern dürfen. Eine wichtige Verordnung ist auch Eisen und Arsen, das bei den primär anämischen und chlorotischen Kranken bald an die Stelle der übrigen Medikamente treten sollte. Schwierig

---

* Vgl. *Morawitz*, Ergebn. der Phys., IV. Jahrgang, 1905, VI. Abschnitt.

** Therapie der Gegenwart, Mai 1907.

ist die Einverleibung des Eisens, da die üblichen Eisenpräparate im Anfang der Kur nicht gut vertragen werden, es sind in diesen Fällen arsen- und eisenhaltige Quellen, besonders Levico und Roncegno, am Platze. Bei sehr hartnäckigen Fällen wird das von empfindlichen Kranken zu meidende Argent. nitric. in 1—2‰ Lösungen (3—4mal täglich 1 Eßlöffel) ab und zu mit gutem Erfolg angewandt.

Die schmerzstillenden Mittel lassen sich meist nicht ganz umgehen. Wirksam sind die schon erwähnten Wismutsalze auch in dieser Richtung. Morphium ist fast immer zu entbehren, Opiumtinktur in kleinen Dosen ein- bis zweimal 5 Tropfen zu Beginn der Nacht häufig sehr wohltuend. Cocaïn in Form der 1%igen Lösung, mehrmals täglich 20 Tropfen gegeben, erweist sich vor der Nahrungsaufnahme als deutlich wirksam. Auch das Anästhesin, welches das früher benutzte Orthoform ersetzen kann, ist in Dosen zu 0·5 *g* schmerzlindernd. Beides kann zu der Wismutordination zugesetzt werden; Cocaïn in 1—2 *cg*. *Ewald* lobt das Chloroform und läßt das Wismut in Aqua chloroformii aufschwemmen und einnehmen. Man vergesse jedoch nicht, daß durch thermische und hydriatische Einwirkungen: Prießnitz, Breiumschlag, elektrischer Thermophor* oft rascher die Magenschmerzen erleichtert werden als durch die genannten Mittel. Bei Blutungsgefahr ist Wärmeapplikation verpönt.

Endlich möchte ich noch auf die von *Riegel* begonnene Behandlung der Superacidität durch Atropinpräparate empfehlend hinweisen, da diese die Magensaftsekretion einschränkende Verordnung für die Ulcusbehandlung theoretisch und empirisch zutreffend ist.

Die Anwendungsweise des auch zur Schmerz- und Blutstillung wichtigen Mittels kann verschieden gehandhabt werden. Eine häufig geübte Verordnung läßt Stuhlzäpfchen herstellen, so daß 0·02—0·03 Extract. Belladonnae oder ½—1 *mg* Atropin mit oder ohne 0·02—0·03 Extract. opii auf ein Zäpfchen kommen. Innerliche Darreichung von 0·01 Atropin auf 10·0 Aqu. laurocerasi drei- bis viermal 10 Tropfen ist vielfach von sehr günstiger Wirkung. Vor kurzem hat *v. Tabora*** konsequente Atropinbehandlung durch Injektionen ziemlich hoher Dosen zwischen 1 und 3 *mg* nachdrücklich empfohlen, sofern die einfache Ulcusbehandlung nicht rasch zum Ziel führt. Er legt besonderen Wert auf die Ruhigstellung des Magens durch die genannte Medikation.

Auf dem 26. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie hat neben dem zitierten Referat *v. Leubes* über die Maximen der innerlichen Behandlung des Magengeschwürs *v. Mikulicz**** seinen Standpunkt hinsichtlich der Indikationen zum chirurgischen Eingreifen dargelegt. Wir können seine Grundsätze mit wenig Änderungen unserer heutigen Besprechung zugrunde legen. Kein ernsthafter Widerspruch besteht gegen die Forderung, bei Anzeichen von Perforation sofort die Ulcuskranken in chirurgische Behandlung zu bringen, und zwar mit der möglichsten Beschleunigung, da die Aussichten auf glücklichen Erfolg proportional der

* Am solidesten im Gebrauch erwiesen sich mir bisher die Apparate von *H. Stanger*, Ulm a. d. Donau.

** Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 38. Vgl. auch *Riegel-v. Tabora*, Magenkrankheiten. 2. Aufl., 1908, pag. 407, in *Nothnagel*, Pathologie und Therapie.

*** Grenzgebiete, II, 1897.

Anzahl der verstreichenden Stunden abnehmen. In den ersten 10 Stunden ist die Prognose noch verhältnismäßig günstig.

Keine Indikation zu chirurgischem Eingreifen erblickt *v. Mikulicz* in dem einmaligen Auftreten einer schweren Blutung, während er bei mehrmaligen, weniger starken Blutungen zu einer Operation rät. Daß bei höheren Graden von Perigastritis, bei Entstehung von tumorartigen Bildungen, von Abszessen operativ vorzugehen ist, wird ebenfalls keiner Diskussion unterliegen. Relative Indikationen zu chirurgischer Behandlung erblickt *v. Mikulicz* in sehr hartnäckigen Magengeschwürsfällen mit heftigem Erbrechen, stets wiederkehrenden Schmerzen und bedrohlicher Inanition.

Diese letztere Indikation sowie das Eingreifen wegen fortdauernder oder sich wiederholender mäßiger Blutung ist zur Zeit Gegenstand der Erwägung oder Kontroversen der beteiligten Ärzte. Die Meinungsunterschiede werden hauptsächlich dadurch verständlich, daß das Magengeschwür wie wenig andere Erkrankungen zu Spätrezidiven und Komplikationen lange Jahre nach Verschwinden der akuten Erscheinungen neigt. Beim Magenkrebs werden wir rasch über Wert oder Unwert unseres Eingreifens belehrt. Die Garantie für die Heilung eines Magengeschwürs haben wir erst nach langen Jahren in Händen, ein Umstand, der Chirurgen und Interne in der Beurteilung von Dauererfolgen gleich häufig zu allzu optimistischen Anschauungen verleitet. Hervorragende Chirurgen, wie *v. Eiselsberg* *, *Kocher* **, *Krönlein* ***, die in den letzten Jahren zur Sache gesprochen haben, betonen alle den Grundsatz, erst dann an ein unkompliziertes Ulcus heranzutreten, wenn eine lang ausgedehnte innerliche Behandlung erfolglos geblieben ist: Die intermittierenden Blutungen werden meist als Objekt chirurgischer Behandlung nach dem Vorgang von *v. Mikulicz'* in Anspruch genommen. Die Resultate sind jedoch nicht immer günstig. Da häufig die Patienten in ihrem stark reduzierten Zustand den Eingriff schlecht ertragen, und ab und zu Fälle vorkommen, wo kleine oder schwer zugängliche oder multiple Ulcera, die Quelle der Blutungen, nicht aufgefunden oder nicht unschädlich gemacht werden können. Es ist daher nicht wahrscheinlich, daß diese Indikation sich als eine absolute halten wird.

Noch größere Reserve ist bei dem einfachen offenen Magengeschwür geboten. Resektionen sowie plastische Operationen am Pylorus haben sich als zu gefährlich erwiesen und vor Rezidiven nicht zu schützen vermocht. Daher wird als Operation der Wahl die Gastroenterostomie in ihren verschiedenen Ausführungen empfohlen und die Erfolge als höchst zufriedenstellend bezeichnet. In der Tat geht nach dem Eingriff in der Mehrzahl der Fälle die Superacidität zurück, die Beschwerden verschwinden und die Patienten erfreuen sich des besten Wohlbefindens. Eine Minderzahl von Kranken aber, das erweisen die auf längere Zeit ausgedehnten Statistiken, werden nicht beschwerdefrei. Auch wenn man von den Komplikationen unmittelbar nach der Operation — Circulus vitiosus und ähnliche Störungen — absieht, so findet man Ulcusrezidive im Magen und im abführenden

---

* Grenzgebiete, 1906, XVI, pag. 1.
** Operationslehre, 1907, pag. 844 ff.
*** Verhandl. d. Deutschen Gesellsch. f. Chirurgie, 1906.

Darmschenkel, Motilitätsstörungen und andere dyspeptische Beschwerden beschrieben, die häufig erst nach einer Zeit ungestörten Befindens allmählich den alten Zustand herbeiführten. Nicht selten wurden eine oder mehrere Relaparotomien nötig, ohne daß mit Sicherheit dieselben den gewünschten Heilungszustand erzielten. Man wird daher berechtigt sein, zusammenfassend zu sagen, daß die intern schwierig zu behandelnden Fälle auch chirurgisch keine so unverhältnismäßig bessere Prognose geben, als man nach Publikation kleinerer Statistiken glauben dürfte. Die Frühoperation des Ulcus als ein Gebot der Prophylaxe gegen spätere Stenosen zu erklären, ist sicher zu weit gegangen. Wenn man auch nicht so scharf ablehnend wie *Sahli** sich gegen die chirurgische Therapie des Ulcus ventriculi verhalten will, so ist man doch zur sorgfältigsten Erwägung der näheren Umstände jedes einzelnen Falles verpflichtet, ehe man die chirurgische Behandlung als die einzig mögliche empfiehlt.

Entschieden widerraten möchte ich die Wahl einer operativen Therapie, wenn die Diagnose des Ulcus nicht gesichert ist, wenn möglicherweise nur eine Sekretionsneurose die Ursache der Beschwerden ist. Unter diesen Umständen steht der Eingriff nicht im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung. Wenn schwer greifbare nervöse Faktoren in das Krankheitsbild verwoben sind, so können wir von vornherein keine Garantie übernehmen, daß bei Fortbestehen dieser nervösen Einflüsse auch die Beschwerden nach der Operation nicht wieder auftreten oder vielleicht noch verstärkt werden. Ein drastisches Beispiel hierfür ist die Krankengeschichte eines Arztes, die *Tavel*** mitteilt, der innerhalb 5 Jahren fünfmal, von *Sick*, *v. Mikulicz*, *Kocher* und zweimal von *Tavel* laparotomiert wurde. Wegen Superacidität wurde die Gastroenterostomie gemacht, der sich nach verschiedenen Hilfsoperationen endlich die Resektion des zuführenden Jejunumstückes anschloß. Nach der fünften Laparotomie sei der Kranke beschwerdefrei gewesen.

In derartigen Fällen ist es überhaupt nicht abzusehen, was die Operation an dem Ablauf der pathologisch-physiologischen Vorgänge ändern soll. Vielleicht ist die zeitweilige Erleichterung der Beschwerden durch den von *Katzenstein**** nach Gastroenterostomie nachgewiesenen Rückfluß von Galle und Pankreassaft und Neutralisierung des superaciden Magensekretes zu erklären. Dieser Rückfluß scheint nach jener Operation besonders häufig einzutreten.

Ich brauche es wohl kaum zu berühren, daß bei allen mechanischen Störungen der Magentätigkeit, ich denke zunächst nur an Komplikationen des Ulcus ventriculi, bei gutartiger Pylorusstenose, Sanduhrmagen, hochgradigen perigastritischen Verwachsungen die chirurgische Therapie unbedingt den Vortritt hat. Von allen Operationsmethoden hat sich immer noch die Gastroenterostomie als die rationellste und ungefährlichste behauptet, während die plastischen Operationen wieder in den Hintergrund zu treten scheinen. Kein Arzt hat unseres Erachtens das Recht, einen Patienten mit hochgradiger motorischer Insuffizienz des Magens, mit Steifungen und Ektasie desselben, auf innerliche Behandlung zu vertrösten.

---

* Korresp. f. Schweizer Ärzte, 1902, 32.
** Revue de chirurg., 1901, Nr. 12.
*** Deutsche med. Wochenschr., 1907, 3 u. 5.

Wenn auch einzelne, nicht sehr vorgeschrittene Fälle durch Spülungen und geeignete Diät zeitweise gebessert werden, so kann von einem Dauererfolg doch fast nie die Rede sein. Kein kleiner Teil der Fälle, die anfänglich als Atonie des Magens ohne Stenose imponieren, werden im weiteren Verlauf der Beobachtung doch als Stenosen entlarvt. Weiterschauend ist zu bedenken, daß gerade bei den Pylorusstenosen die Differentialdiagnose zwischen Narbe, die zu einer tumorartigen Hypertrophie der Ringmuskulatur führen kann, und beginnendem Pyloruscarcinom klinisch sehr schwierig ist und häufig bei der Operation selbst nicht entschieden werden kann. Gerade aus diesem Grunde ist ein zu vorsichtiges Zuwarten verwerflich. Wenn auch manche Chirurgen auf Grund der glänzenden Resultate der Gastroenterostomie mit den Indikationen zu dieser Operation zu lax vorgegangen sind und dieselbe zeitweilig als Panacee für jedes hartnäckigere Magenleiden gelten mochte, so ist doch nicht weniger auf interner Seite durch Hinausziehen zweifellos operativer Fälle mit fruchtloser innerlicher Behandlung gesündigt worden.

Kurz erwähnt mag noch eine Erkrankung des Pförtners werden, die ätiologisch und klinisch noch nicht genau erforscht ist, der Pylorospasmus. Gewöhnlich werden diese, einer internen Therapie trotzenden Fälle als gutartige Pylorusstenosen zur Operation gebracht. Bei dieser fehlt dann zur Überraschung des Operateurs die Stenose völlig; zu finden ist allenfalls ein hypertrophischer Schließmuskel. Oder die bei der Operation vorgefundene Stenose ist nur eine funktionelle, sie löst sich unter den Händen des Chirurgen oder ist bei der Autopsie gänzlich verschwunden. Diese eigenartigen Erkrankungsfälle werden, was ja plausibel ist, durch die Gastroenterostomie sehr günstig beeinflußt.

Magenblutung.

Meine Herren! Bei der Besprechung des Magengeschwürs hatten wir ausgiebige Gelegenheit, die Therapie der Magenblutungen zu erwähnen. Die Ursachen derselben sind sehr vielgestaltig, aber schon längere Zeit bekannt, ich erinnere nur, abgesehen von Magengeschwür-, -Krebs und hämorrhagischen Erosionen, an die Blutungen aus kleinen Aneurysmen, aus varikösen Venen bei Lebercirrhose, an solche nach chirurgischen Operationen in der Bauchhöhle, bei septischen Prozessen des Peritoneum und Darmes (so bei Appendicitis), während zahlreicher Infektionskrankheiten (z. B. Typhus abdominalis) und Bluterkrankungen, selten auch bei Herzfehlern. Sehr umfangreiche Blutungen können ohne Ulcerationen per diapedesin vor sich gehen.

Die Aufmerksamkeit der letzten Jahre war hauptsächlich auf den Nachweis kleinster Mengen von Blut im Stuhlgang gerichtet. Die Überlegung, daß Magengeschwüre und ulcerierte Carcinome stets kleinere Quantitäten von Blut in den Darm abgeben, führte zu einer erheblichen Verbesserung der Technik des Blutnachweises, um dieses diagnostische Hilfsmittel der Erkennung solcher Krankheiten dienstbar zu machen. Der wesentlichste Fortschritt im Nachweis des Blutfarbstoffes im Darminhalt, der erst Untersuchungen auf — ich benütze den von *Boas* gewählten Ausdruck —

Okkulte Magenblutungen

ermöglichte, geht auf die Veröffentlichung von *H. Weber* aus der Marburger medizinischen Poliklinik zurück.* *Weber* suchte die *van Deen*sche Guajakharz-Terpentinölprobe, die bei einer Reihe pflanzlicher Beimischung zum Darminhalt positiven Ausschlag gibt, dadurch zu verbessern, daß er sie am essigsauren Ätherextrakt vornahm. Die Methode, den Blutfarbstoff mittelst Ätherausschüttlung aus dem mit Essigsäure verriebenen Stuhl zu gewinnen und ihn im Ätherextrakt spektroskopisch nachzuweisen, wurde meines Wissens zum ersten Male von *F. Müller* ausgeübt. Die *Weber*sche Blutprobe erwies sich als so empfindlich, daß man aus der Nahrung des zu Untersuchenden sorgfältig halbrohes Fleisch, Wurst und dergleichen ausschließen mußte, um nicht dadurch positive Reaktionen zu bekommen. Das Prinzip des *Weber*schen Verfahrens hat sich als sehr glücklich erwiesen, es ist mit wenig Änderungen noch heute das beste, das vor anderen, etwas empfindlicheren Methoden entschiedene Vorzüge besitzt. Nur bei reichlicherer Eiterbeimengung können positive Resultate vorgetäuscht werden. Davor schützt man sich am besten durch mikroskopische Kontrolle des Stuhles. Es dauerte eine Reihe von Jahren, bis die diagnostische Bedeutung des verfeinerten Blutnachweises im Stuhlgang in das rechte Licht gestellt wurde; *Boas*** hat das Verdienst, erstmals weitere Kreise dafür interessiert zu haben. Er wies darauf hin, daß bei der oft so schwierigen Differentialdiagnose zwischen Superaciditätsbeschwerden und latentem oder chronischem Ulcus der Blutnachweis im Darminhalt ein höchst wertvolles Hilfsmittel ist, er konnte feststellen, daß bei den funktionellen Magenerkrankungen solche konstant fehlen. Weiterhin fand *Boas* wechselnden Blutgehalt der Faeces bei Patienten, die an schweren Stauungsstörungen litten, regelmäßigen, und das ist das bedeutsame, bei Magenkrebs, auch wenn keinerlei Symptom auf eine stattgefundene Blutung hinwies. In der Regel erwiesen sich die Stuhluntersuchungen wertvoller als die des Mageninhalts, da je nach der Lage der ulcerierten Stelle Blut in letzterem fehlen kann. Erbrochenes zur Untersuchung zu verwenden ist unzulässig, da artifizielle Blutbeimengung selten ganz auszuschließen sein dürfte. Zu beachten ist natürlich bei der Untersuchung des Stuhlgangs, daß Darmaffektionen, insonderheit Hämorrhoidalblutungen, keine Verwechslung herbeiführen dürfen. Es ist ratsam, auf eine einmalige positive Reaktion nicht zu viel zu geben und erst an das mehrfach positive Resultat diagnostische Schlüsse anzuknüpfen. Daß es angezeigt ist, Fleisch oder wenigstens nicht gekochtes Fleisch aus der Nahrung des zu Untersuchenden, sowie von Medikamenten die organischen Blutpräparate, wie Haematogen und dergleichen 2—3 Tage vorher auszuschalten, geht aus der oben zitierten Beobachtung *Webers* hervor.

Statt des Guajakharzes und Terpentinöls sind neuerdings eine Anzahl Derivate von Teerfarbstoffen und als Sauerstoffüberträger das Wasserstoffsuperoxyd erprobt worden. *O.* und *R. Adler**** haben das Bencidin und das Leukomalachitgrün als geeignet zum Blutnachweis erkannt, *Schaer*

---

* Berliner klin. Wochenschr., 1893, Nr. 19.
** Vgl. *Boas*, Gesammelte Beitr., 1906, II, pag. 47/93.
*** Zeitschr. f. phys. Chemie, 1904, XLI, pag. 59.

und *Rossel** das Aloïn empfohlen, *Boas*** verwendet neuerdings das Paraphenyldiamin. Letzteres hat den Vorzug, durch freie HCl in geringen Mengen nicht beeinträchtigt zu werden und bei Eiterbeimengung keine positive Reaktion zu geben. Von den genannten Farbstoffen hat das Bencidin (Kahlbaum-Berlin und Merck-Darmstadt), das je nach der Qualität des betreffenden Handelspräparates verschieden brauchbar ist, die größte Empfindlichkeit. Es reagiert noch mit Blutfarbstoff in einer Verdünnung 1 : 500000 — 1 : 1000000, während die verbesserte *Weber*sche Probe bei einer Verdünnung 1 : 15000 — 1 : 20000 ihre Grenze hat. Letztere fällt noch positiv aus im Stuhl eines Menschen, der 1—2 *cm*³ Blut per os zu sich nimmt. Allein diese Empfindlichkeit ist kein uneingeschränkter Vorteil. Man darf nicht vergessen, daß diese Reaktionen nichts anderes liefern als den Nachweis oxydativer Fermente. Sind nun solche zufälligerweise in der zu untersuchenden Substanz auch nur spurweise vorhanden, so erhalten wir zweifelhafte Resultate. Die kleinste Verunreinigung der Reagentien oder der Utensilien verursacht Täuschungen. Wir werden daher gut tun, bei schwachen Reaktionen zunächst mit dem Urteil zurückzuhalten und weiter vergleichend mit der *Weber*schen Probe zu untersuchen, bis womöglich beide Proben gleichsinnig reagieren. Die spektroskopischen Verfahren reichen auch mit den neuesten Vervollkommnungen eben erst an die genannten chemischen Proben heran und sind eher schwieriger in der Handhabung und der Beurteilung. Der Praktiker wird auch stets eine Methode vorziehen, zu deren Ausführung er dem üblichen Apparat zu chemischen Untersuchungen in der Sprechstunde nur einen Schütteltrichter einverleiben muß, als eine solche, die den Bezug eines kostspieligen *Zeiss*schen oder *Schmidt-Haensch*schen Spektroskops nötig macht.

Eine souveräne Methode, die es gestattet, ausschließlich Blutfarbstoff des Menschen im Gegensatz zu dem der Tiere nachzuweisen, sowie der biologische Nachweis von Bluteiweiß zu forensischen Zwecken ist bis heute noch nicht angegeben.

Die Ausführung der erwähnten wichtigen Methoden, sowie sie im chemischen Laboratorium des Stuttgarter städtischen Krankenhauses sich bewährt haben, soll Ihnen, meine Herren, noch kurz skizziert werden.*** Meine Darstellung richtet sich in wesentlichen Punkten nach den Angaben *Schumm's*†, der sich um den Ausbau dieser Untersuchungsmethoden mit Erfolg bemüht hat.

Zur Ausführung der *Weber*schen Probe werden zirka 4 *g* gut gemischten Stuhles (walnußgroße Probe) mit 4 *cm*³ Eisessig (sauer reagierender diarrhoischer Stuhl wird neutralisiert mit Sodalösung) verrieben und auf ein Filter gegossen. Das Filter wird mit weiteren 4 *cm*³ Eisessig unter Rühren mit Glasstab nachgewaschen. Die von *Schumm* vorgeschlagene Reinigung der Faeces vor dem Versetzen mit Eisessig durch Äther-Alkohol zu gleichen Teilen behufs Entfernung von Urobilin und anderen Farbstoffen ist nicht unbedenklich, da in dem zur Reinigung benutzten Ätheralkohol öfters

---

* D. Arch f. klin. Med., 1903, LXXVI, pag. 505.

** Zentralbl. f. inn. Med., 1906, pag. 601.

*** Dem Vorstand des chemisch-pharmazeutischen Laboratoriums des Krankenhauses, Herrn Hofrat *Koch*, bin ich für wertvollen Rat hinsichtlich der Technik dieser Untersuchungen zu großem Dank verpflichtet.

† Neueste Publikation. Zentralblatt f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels, 1908, Nr. 11, pag. 401; siehe dort Literatur.

spektroskopisch extrahierter Blutfarbstoff nachgewiesen werden kann. Das essigsaure Filtrat, das den roten Blutfarbstoff als essigsaures Hämatin enthält, wird mit der zwei- bis dreifachen Menge Aether. pur. im Schütteltrichter gut durchgeschüttelt. Man läßt sodann die Essigsäure abfließen und wäscht den Äther noch zweimal durch Schütteln mit kleinen Mengen Aqua dest. aus. Sodann werden mit dem vom Wasser abgetrennten Äther die Reaktionen vorgenommen.

Zur *Weber*schen Probe löst man das vor Licht und vor oxydierenden Einflüssen geschützte Guajakharz in absolutem Alkohol und mischt $\frac{1}{2}\,cm^3$ mit zirka 20 Tropfen verharzten Terpentinöl. Diese Mischung wird einigen Kubikzentimetern des Äthers, der eventuell vorher etwas eingeengt werden kann, zugesetzt. Bei Anwesenheit geringer Blutmengen tritt rotviolette bis violette, bei stärkerem Blutzusatz blaue Verfärbung ein.

Soll die Bencidinreaktion vorgenommen werden, so wird eine Messerspitze Bencidin in 10—15 Tropfen konzentrierter Essigsäure gelöst und zu dieser Lösung $2\,cm^3$ 3 % Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt. Wird diese Lösung mit dem Ätherextrakt vermischt, so tritt grüne bis blaugrüne Verfärbung ein. Peinlichste Sauberkeit des Arbeitens ist bei diesem Verfahren ganz unerläßlich.

Endlich kann man nach *Schumm* den Ätherextrakt durch Schütteln mit Ammoniak unter Kühlung alkalisch machen, läßt die ammoniakalische Lösung mit ein wenig Äther in ein Glasgefäß fließen und spektroskopiert nach Zusatz von einigen Tropfen Schwefelammonium. Ist Blutfarbstoff vorhanden, so tritt nach einiger Zeit das Absorptionsspektrum des Hämochromogen auf. Dabei ist jedoch zu beachten, daß die Flüssigkeiten in größerer Schichtdicke untersucht werden müssen, um die Methode empfindlicher zu gestalten. Bei Untersuchung mit den gewöhnlichen Handspektroskopen gelingt der Blutnachweis nicht besser als nach den *F. Müller*schen Vorschriften durch Bestimmung der Absorptionsstreifen des essigsauren Hämatin (im Rot und Grün), die direkt an dem essigsauren Ätherextrakt vorgenommen wird. *Schumm* hat ein geradsichtiges Spektroskop angegeben, das benutzt werden müßte, wenn man überhaupt neben den chemischen Reaktionen noch die spektroskopische Untersuchung beiziehen will.*

Wird an Stelle von Faeces Mageninhalt verarbeitet, so muß eine sorgfältige Neutralisierung der Säure vorausgeschickt werden.

Magenkrebs.

Meine Herren! Die planmäßige Bekämpfung der Krebskrankheit, die heute im Vordergrunde des Interesses nicht nur der ärztlichen Welt, sondern auch weiter Volkskreise steht, ist trotz mancher beachtungswerter Leistungen noch nicht sehr weit über die vorbereitenden Schritte hinaus. Die bisherigen Resultate der experimentellen Pathologie sind noch weit ab von dem Punkte, wo das praktisch-ärztliche Interessengebiet beginnt. Wir müssen uns daher im Kampf mit dieser schwer angreifbaren Krankheit im allgemeinen und bei dem uns interessierenden Magenkrebs im besonderen, an die alten Waffen halten und uns bemühen, dieselben, soweit es immer möglich ist, zu schärfen und ihre Handhabung zu vervollkommnen.

Zwei Fragen beschäftigen den Praktiker gegenwärtig besonders lebhaft, die eine, dem internen Gebiet angehörig, ist die Frühdiagnose des Magenkrebses und ihre weitere Vervollkommnung, die andere ist ein Problem der chirurgischen Therapie, die Verbesserung der Resul-

---

* Anm. bei der Korrektur. Auf dem 26. Kongreß für innere Medizin 1909 hat *Bürker* ein für den Nachweis von Blutfarbstoff und seiner Derivate sehr geeignetes Spektroskop demonstriert, das den großen Vorzug eines normalen Vergleichsspektrums besitzt (hergestellt von Universitätsmechanikus Albrecht, Tübingen).

tate der Radikaloperation. Beide Bestrebungen hängen natürlich aufs engste zusammen, denn die Verbesserung der Frühdiagnose kann keinen anderen Zweck und Sinn haben, als die Patienten in operablem Zustand der chirurgischen Behandlung zuzuführen. Beide Probleme müssen demnach von Internen und Chirurgen in gemeinsamer Arbeit in Angriff genommen werden. Wenn zurzeit zwischen diesen beiden Instanzen Meinungsverschiedenheiten bestehen, so möchte ich glauben, daß diese unschwer ausgeglichen werden können hauptsächlich dadurch, daß jede Partei für die eigenartige Stellung des andern Teiles dem Patienten gegenüber volles Verständnis bekommt. Außerdem kann die Verfeinerung der Magenkrebsdiagnose mit den heutigen Hilfsmitteln wohl noch weiter getrieben und dadurch die Indikationsstellung zur Operation erleichtert werden. Mag die experimentelle Forschung auch noch weit davon entfernt sein, so liegt es doch nicht ganz außerhalb unseres Gesichtskreises, daß eine biologische Reaktion auf Krebsentwicklung im menschlichen Körper entdeckt wird, die dann zusammen mit Lokalsymptomen die Diagnose außerordentlich erleichtern und beschleunigen würde. Ansätze dazu kann man in der *Brieger*schen Kachexiereaktion* erblicken. Dieser Forscher konnte nachweisen, daß bei Karzinomkranken die normal vorhandene antiproteolytische Kraft des Blutserums in der Regel bedeutend vermehrt ist. Allerdings kann dies auch bei anderen konsumierenden Krankheiten der Fall sein. Übrigens darf man auch dann nicht hoffen, alle Krebserkrankungen frühzeitig diagnostizieren zu können, weil stets kein ganz kleiner Teil der Intestinalcarcinome bis zur letzten unheilbaren Phase des Krankheitsverlaufes völlig latent bleibt und nicht lokalisierbar ist.

Das Krankheitsbild des Magenkrebses ist in dem V. Band der Vorlesungen der Deutschen Klinik von *J. Boas* anschaulich geschildert worden. Es kann daher unsere Aufgabe nur die sein, die neueren Bestrebungen zur frühzeitigen Erkennung dieser Krankheit darzustellen, soweit sie Erfolg zu versprechen scheinen. Die Diagnose des Magenkrebses gehört sicher zu den schwierigsten Aufgaben der Magenuntersuchung, sofern man die Fälle mit deutlich fühlbarem Tumor nicht in Betracht zieht; *Boas*, der doch sicher unter den lebenden Ärzten mit über die größte persönliche Erfahrung verfügt, rechnet bei seinem gesamten carcinomverdächtigen Material 10% Fehldiagnosen. Man muß daher bei der Allgemeinheit der Ärzte erheblich höher greifen. Verständlich wird dieser hohe Prozentsatz von Irrtümern durch die Tatsache, daß Operateur und pathologischer Anatom häufig genug bei ihren Autopsien nicht ohne mikroskopische Untersuchung die Entscheidung über die Diagnose treffen können.

Die Hilfsmittel der physikalischen Untersuchung sind bekannt. Wir werden von vornherein gerade bei dieser Diagnose darauf bedacht sein, eine besonders sorgfältige Inspektion und Palpation des Abdomens vorzunehmen. Bei der Palpation muß besondere Rücksicht auf alle Möglichkeiten genommen werden, wodurch ein scheinbarer Tumor vorgetäuscht werden kann. Daher ist eine möglichst gründliche Entleerung des Dickdarms die unerläßliche Voraussetzung einer erfolgreichen manuellen Untersuchung. So selbstverständlich dies klingt, so häufig wird zum Nach-

---

* Berl. klin. Woch., 1908, Nr. 22, 29, 51.

teil von Arzt und Patient diese Forderung vernachlässigt; sieht man ja sogar Röntgenaufnahmen des Abdomens, wo die ungenügende Entleerung des Colon zu verhängnisvollen Irrtümern geführt hat. Eine leicht zu bewerkstelligende Verbesserung der Palpation des Bauches wird bisher entschieden noch zu wenig geübt, so daß ein Hinweis darauf nicht überflüssig sein dürfte: Es ist die Palpation im warmen Bade. Die ganz überwiegende Mehrzahl aller Menschen bringen die Muskulatur der Bauchwand zu völliger Erschlaffung, wenn sie, vom Wärter leicht an den Schultern unterstützt, im körperwarmen Wasser halb schwimmend erhalten werden. Da auf diese Weise auch jeder Temperaturunterschied zwischen der Hand des Untersuchers und den Bauchdecken des zu Untersuchenden ausgeschlossen wird, palpieren wir so unter den denkbar günstigsten Bedingungen. Selbstverständlich werden wir zur genaueren Abgrenzung der einzelnen Bauchorgane eventuell die Aufblähung von Magen und Colon zu Hilfe nehmen, wir werden auf alle Erscheinungen von Stenosen an der Cardia und am Pförtner sorgfältig achten, bei Verdacht auf Pylorusstenose besonders den Tonus der Magenmuskulatur berücksichtigen sowie etwa auftretende Steifungen nicht übersehen. Die Anfänge des Zustands, vermehrte Peristaltik des Fundusteiles, als was wir die Steifungen sicher ansehen müssen, sind palpatorisch nicht ganz leicht festzustellen, da man durch die wechselnde Spannung der Bauchmuskulatur leicht irregeführt werden kann. Die ersten Anzeichen dieser Tonusänderung bestehen darin, daß wir in unregelmäßigen Zeitabständen den keineswegs stark gefüllten Magen deutlich gespannt und hart fühlen, während in der Zwischenzeit überhaupt keine Resistenz im epigastrischen Winkel gefunden wird. Bei höheren Graden von Verengerung des Pylorus fühlt man einzelne Kontraktionswülste der Magenringmuskulatur heraus und bei den schwersten Stenosen sieht man den Kontraktionsring aus dem linken Hypochondrium heraus in der Richtung auf den Magenausgang fortwandern.

Wesentlich neues in der physikalischen Untersuchung des Magens hat für die uns beschäftigende Krebsdiagnose, wie schon angedeutet die Radioskopie und Radiographie gebracht. Die Motilitätsstörung, die Verengerung am Pylorus wird durch mangelhafte und verspätete Füllung des Pylorusteiles kenntlich gemacht; ist eine bösartige Neubildung vorhanden, so ist der Wismutschatten an der Grenze derselben nicht durch eine einfache Linie, sondern durch eine zackige, unregelmäßige Kontur begrenzt. Eine ringförmige Geschwulst, die den Magen von der kleinen zur großen Kurvatur hin umfaßt, gibt sich im Röntgenbild dadurch zu erkennen, daß eine bandförmige Zone im Wismutschatten frei bleibt oder nicht in der regelmäßigen Weise mit einem kontinuierlichen Wismutschatten angefüllt ist. Die Cardiacarcinome werden durch die Störungen im Eintreten des Wismutschattens in den Magen erkannt. Das Wichtigste an diesen Befunden ist aber die Tatsache, daß solche ganz unzweifelhafte Bilder gewonnen wurden nicht nur bei Patienten mit gut palpabeln Tumoren, sondern auch bei solchen Fällen, die auf Grund des sonstigen Untersuchungsbefundes als diagnostisch höchst unsicher gegolten hatten. Die der tastenden Hand ganz unzugänglichen Carcinome der kleinen Kurvatur sind erst durch dieses Verfahren deutlich darstellbar geworden.

Wenden wir uns nun zu der Funktionsprüfung des Magens, insbesondere zur Untersuchung seines Inhalts und zu den Sekretionsanomalien

bei Magenkrebs. Einiges Schätzenswerte haben auch hier die Arbeiten der letzten Jahre erbracht.

Zunächst die Störungen der normalen Sekretion. Auf die Bedeutung des Nachweises der freien HCl und auf ihr Fehlen, sowie auf die Erklärung des sogenannten Salzsäuredefizits näher einzugehen ist überflüssig. Die Ansichten darüber sind in der Hauptsache schon länger geklärt. In einzelnen Fällen kann es von Wichtigkeit sein, im Anschluß an *Albu** auf das allmähliche Herabgehen der Säurewerte bei periodisch fortgesetzten Funktionsprüfungen zu achten. Meist wird man freilich aus äußeren Gründen eine solch protrahierte Kontrolle carcinomverdächtiger Patienten nicht durchführen können. Ebenso kann die Methode von *Gluzinski*, die von *v. Tabora* als die Bestimmung der relativen Säureinsuffizienz bezeichnet wird, wertvolle Aufschlüsse geben. Es wird dem Magen eine größere Kraftprobe zugemutet, indem nach der Ausheberung morgens nüchtern der Mageninhalt nach Eiweißprobefrühstück (Eiklar zweier hartgekochter, fein gewiegter Hühnereier mit 200 *cm*³ Wasser) und nach Probemahlzeit an demselben Tage bestimmt wird. Das Fehlen von freier HCl bei einer oder zwei der Probeessen gilt als carcinomverdächtig. Der nicht carcinomatöse Magen steigert bei solch vermehrter Inanspruchnahme seine Sekretionstätigkeit, bei Krebsbildung läßt sie nach. Die Fermentproduktion geht in der Regel bei Magenkrebs zurück, doch geht das Verschwinden derselben aus dem Magensaft sehr verschieden rasch vor sich. Es ist alles in allem verständlich, daß die Einwirkung der Krebserkrankung auf die normale Drüsentätigkeit für die Frühdiagnose weniger wertvoll sein muß, da bei den beginnenden Fällen diese Störungen sehr wenig charakteristisch sind.

Wertvoller ist der Nachweis von Produkten der bösartigen Neubildung selbst, die wir direkt oder indirekt im Mageninhalt nachweisen können.

Jedes die Schleimhaut durchsetzende Carcinom sondert Zerfallsprodukte in Gestalt einer Art Wundsekretes in das Mageninnere ab, dessen Eigenschaften und Wirkungen sich relativ frühzeitig feststellen lassen. Diese eiweißhaltige Flüssigkeit enthält, da sie aus dem spontan zerfallenden Krebsgewebe stammt, Fermente, die den autolytischen nahe stehen. Dies geht aus der Tatsache hervor, daß im carcinomatösen Mageninhalt Eiweißzersetzungen vor sich gehen, die weit über die Albumosenstufe hinausführen.** Wir haben schon früher darauf hingewiesen, daß die normale peptische Verdauung auch bei längerer Ausdehnung nicht zu so weitgehender Spaltung der Eiweißkörper führt, daß in nennenswerter Menge Aminosäuren gebildet werden. Nach den neuesten Arbeiten physiologischer Chemiker wahrscheinlich überhaupt keine. Untersuchungen aus der Klinik von *F. Müller**** haben in überzeugender Weise dargetan, daß im carcinomatösen Mageninhalt reichliche Endprodukte der hydrolytischen Eiweißspaltung in Gestalt von Tyrosin, Leucin, Lysin, Arginin sich bilden, die aus den gesprengten Ketten der Peptiden sich herleiten. Die Aminogruppen dieser Säuren werden durch Salzsäure, soweit solche vorhanden, abgesättigt und reagieren dann noch auf Lackmus sauer. Sind solche Amino-

---

* Deutsche med. Wochenschr., 1906, Nr. 52.

** *Emerson,* Deutsches Arch. f. klin. Med., 1902, LXXII, pag. 415.

*** *Fischer,* Deutsches Arch. f. klin. Med., 1908, XCIII, pag. 93.

gruppen im Überschuß vorhanden, so entsteht das HCl-Defizit, das freilich aus anderen Gründen auch bei andern Magenerkrankungen vorkommt.

Diese eigenartigen Produkte des zerfallenden Carcinom möglichst bald festzustellen, wird unsere Aufgabe sein müssen. Der klinische Nachweis der genannten Diaminosäuren ist unmöglich, weil viel zu kompliziert. Ob aus dem Nachweis der Spaltung von Glycyltryptophan in carcinomverdächtigem Mageninhalt nach *Fischer** eine brauchbare Untersuchungsmethode ausgearbeitet werden kann, bleibt abzuwarten. Dagegen machen sich diese Vorgänge in anderer Weise bemerklich und werden dadurch unserer Beobachtung leichter zugänglich. Die Bakterienentwicklung und Gärung wird nämlich sehr erheblich durch sie beeinflußt. Während andere Magenkrankheiten nur dann von reichlicherer Bakterienentwicklung begleitet sind, wenn sie zu hochgradiger Stauung führen, trifft dies beim Magenkrebs nicht zu. Ohne Pylorusstenose gedeihen Spaltpilze, Gärungserreger im carcinomatösen Mageninhalt in üppigster Weise Mikroben, die auch sonst im anaciden und gestauten Mageninhalt sich finden, aber nicht zu reichlicher Entwicklung gelangen. Die günstigen Vorbedingungen für das Wachstum solcher Gärungserreger, von denen hauptsächlich die *Boas*schen „Langen Bacillen" diagnostischen Wert besitzen, sind in der Eigenart des carcinomatösen Magensaftes begründet. Wie Verf. nachweisen konnte, sind die Sekretionsprodukte des Carcinom entweder selbst günstige Nährsubstrate für die Vermehrung dieser Bakterien oder bringen die durch jene hervorgerufenen fermentativen Umsetzungen dieselbe günstige Wirkung zustande.** Jedenfalls ist die Milchsäurebildung der genannten Bacillen bei Anwesenheit von Carcinomsaft eine ungleich lebhaftere als in allen anderen Nährlösungen.

Über die diagnostische Bedeutung des Milchsäurenachweises im Mageninhalt wird sehr verschieden geurteilt. Zur Zeit ist dieses Symptom etwas in Mißkredit gekommen. Ich glaube mit Unrecht. Die Täuschungen werden in der Regel dadurch hervorgerufen, daß entweder die Zufuhr von exogener Milchsäure bei der Untersuchung nicht ausgeschaltet wird, oder andersartige Beimengungen (zum Beispiel Wein, Obst und andere organische Säuren enthaltende Nahrungsmittel) eine gleiche oder ähnliche Reaktion vortäuschen. Jedenfalls sollte die *Uffelmann*sche Reaktion nur mit dem Rückstand des Ätherextraktes aus dem verdächtigen Mageninhalt vorgenommen werden. Leider sind alle genaueren quantitativen Bestimmungen der Milchsäure für die Praxis, ja auch für die gewöhnlichen Zwecke der Klinik viel zu umständlich, so daß es unmöglich ist, bestimmte Werte anzugeben, die als unwesentliche, zufällige Beimengungen angesprochen werden könnten. Am besten ist noch das *Strauss*sche Verfahren. So viel ist sicher, daß eine stark positive Milchsäurereaktion im Magensaft bei Ausschluß der genannten Fehlerquellen ohne Carcinom des Magens zu den allergrößten Seltenheiten gehört. Nach bisher unveröffentlichten Versuchen von *Kallenberger* ist die Milchsäureproduktion anderer Mikrobenarten der Magenflora, so besonders der Sarcine und der Hefe, nicht derart, daß sie zu Täuschungen Anlaß geben könnte. Spuren von Milchsäure bilden sich bei jeder Art von Bakterienvegetation. Wir werden deshalb uns so aussprechen müssen: Das

---

* Berliner klin. Wochenschr., 1908, pag. 334.
** Deutsches Arch. f. klin. Med., 1906, LXXXVI, pag. 370.

Vorkommen weniger Milchsäurebacillen ist völlig wertlos für die Diagnose des Magenkrebs, da solche auch bei Gesunden häufig, besonders im Munde, gefunden werden. Anwesenheit von großen Mengen langer Bacillen und starke Milchsäurereaktion kommt fast nur bei Magenkrebs vor, so daß ein solcher Befund auch bei Fehlen anderer Symptome ernste Beachtung beansprucht. Umgekehrt aber ist der Satz nicht gültig. Ein Fehlen der Milchsäurereaktion, was bei nicht ulcerierten Carcinomen häufig vorkommt, kann in keiner Weise gegen die Carcinomdiagnose verwertet werden.

Eine andere Eigenschaft des carcinomatösen Magensaftes ist erst ganz kurz bekannt, die Fähigkeit der Hämolyse. In der *Krehl*schen Klinik wurde durch *Grafe* und *Röhmer** der Nachweis geführt, daß bei allen sicheren Fällen von Magenkrebs im Ätherextrakt des alkalisch gemachten Magensaftes kochbeständige lipoidähnliche Substanzen vorkommen, die in kleinsten Mengen Menschen- und Tierblut zur Auflösung bringen. Eine Anzahl von Fällen, bei denen ohne Anwesenheit von Carcinom Hämolyse eintrat, sind durch Rückfluß von Pankreas- und Darmsaft zu erklären, da in diesen Sekreten ebenfalls hämolytische Fermente enthalten sind. Über die klinisch-diagnostische Verwertbarkeit der hämolytischen Kraft des carcinomatösen Magensaftes zu urteilen, wäre verfrüht. Eine erhebliche Erschwerung einer solchen bedeutet die Notwendigkeit, Trypsinbeimengung auszuschließen. Es ist noch abzuwarten, ob nicht auch andere Störungen der Magenfunktionen zu dieser Anomalie führen können.

Auf demselben Gedanken, die Sekretion des Krebsgeschwürs nachzuweisen, hat *Salomon* seine Methode aufgebaut, die bezweckt, in dem sonst absolut leeren Magen die Eiweißkörper dieser serösen Flüssigkeit nachzuweisen. Das Verfahren bei der *Salomon*schen Probe ist folgendes**:

Der zu untersuchende Patient erhält am Tage vor der Untersuchung morgens flüssige, nachmittags nur flüssige und eiweißfreie Kost. Abends nach der letzten Mahlzeit wird der Magen bis zur völligen Klärung ausgespült. Am nächsten Morgen werden nun in den völlig nüchternen Magen 400 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung eingegossen und nach gründlicher Durchspülung mittelst Heben und Senken des Trichters die Flüssigkeit wieder entleert. Besteht eine krebsige Erkrankung des Magens, so bildet sich bei der Eiweißbestimmung nach *Esbach* rasch eine flockige Trübung (Eiweißgehalt bis $^1/_2{}^0/_{00}$). Die Stickstoffbestimmung nach *Kjeldahl* zeigt einen N-Gehalt der Flüssigkeit von 20—70 *mg* an. Bei chronischem Magenkatarrh, Magengeschwür finden sich sehr viel geringere Werte für N, das *Esbach*sche Reagens bewirkt nur eine opalescierende Trübung der Spülflüssigkeit.

Die Untersuchungsmethode ist, wenn wir uns auf die *Esbach*sche Eiweißbestimmung beschränken, unschwer auszuführen und hat in den letzten Jahren an Boden gewonnen. Allein Einschränkungen muß sie sich, was ihre Tragweite anlangt, gefallen lassen. Ein negativer Ausfall der Probe ist bei nicht ulceriertem, infiltrierendem Carcinom der Magenwand möglich und beobachtet. Bei chronischer Gastritis können durch Schleimabsonderung die Werte für Stickstoff ziemlich nahe an die für Carcinom verdächtigen heranrücken. Überhaupt bewegen sich meiner Erfahrung nach

* Deutsches Arch. f. klin. Med., 1908, XCIII, pag. 161 und 1908, XCIV, pag. 239.
** Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 31.

sehr häufig die Stickstoff- und Eiweißzahlen um die von *Salomon* angegebenen Grenzwerte und lassen dann den Untersucher im Zweifel.

Wir haben, meine Herren, nunmehr eine Reihe von neueren Hilfsmitteln zur Verbesserung und Beschleunigung der Diagnose des Magenkrebs kennen gelernt, die zu den bisherigen längst bekannten hinzutreten. Gerade diese Vielheit wirkt unbefriedigend: Eine überall anwendbare, schlechthin eindeutige Methode, wie sie der Praktiker wünscht, ist noch nicht gefunden. Wir können es auch gar nicht verlangen, daß wir das Carcinom, dessen Ursache und erste Anfänge noch so ganz in Dunkel gehüllt sind, mit derselben Sicherheit diagnostizieren können, wie etwa den Typhus abdominalis aus der Bakteriämie. Ein solcher Fortschritt ist erst dann möglich, wenn die Pathogenese dieser Erkrankung so klar vor uns liegt, wie bei den bakteriellen Infektionskrankheiten. Sie werden deshalb nicht umhin können, die verschiedenen diagnostischen Hilfsmittel mit Kritik und Einsicht in ihre physiologischen Voraussetzungen nebeneinander individualisierend zu gebrauchen und alles, was Anamnese, Allgemeinerscheinungen an Beweismomenten liefert, in Ihr Urteil zu verweben. Unter solchen Umständen kommt der künstlerische Zug in der Bildung der Diagnose, der persönliche Scharfblick des Arztes zur Geltung und bringt ihn zu Entscheidungen, die zwar oft genug irrtümlich sind, ihn aber immer wieder über das rein mechanische Getriebe erlernter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden emporheben.

Wenn wir also hinsichtlich des Magenkrebses, trotz manchen Fortschrittes im einzelnen, zurzeit mit unseren diagnostischen Leistungen nicht zufrieden sein können, so ist es sicher nützlich, den Begriff der Frühdiagnose des Magencarcinom etwas klarer, als es gewöhnlich geschieht, herauszuschälen und uns Rechenschaft darüber zu geben, was wir uns in dieser Richtung überhaupt versprechen dürfen, und was nicht. Hat doch ein Arzt, dessen Urteil zu respektieren wir allen Grund haben, *Boas**, nach Prüfung und unter Benützung der Statistiken der glänzendsten Operateure die These aufgestellt, daß es eine Frühdiagnose der Magendarmcarcinome nicht geben könne und daher auch voraussichtlich nicht geben werde.

Die Frühdiagnose, so wie sie der Chirurg wünschen muß, bedeutet wohl nichts anderes als Erkennung der Krankheit, solange die Neubildung noch im operablen Zustande ist. Die Grenze der Operabilität ist dann erreicht, wenn der makroskopischen Beurteilung nach nicht alles von der Neubildung ergriffene Gewebe völlig entfernt werden kann. Allein dieses Kriterium der Operabilität ist leider nicht stichhaltig. Wir erleben es oft genug, daß ein scheinbar frühzeitig diagnostiziertes, gut resezierbares Carcinom in erschreckend kurzer Zeit rezidiviert, da die Lymphbahnen ohne offensichtliche Veränderung schon weithin mit krebsigen Zellgruppen überschwemmt sind. Durch die systematische Untersuchung der Verbreitungsweise der Magencarcinome, wie sie von *Borrman*** in so eingehender Weise durchgeführt worden ist, ist die Beurteilung der Resektionsbreite für den Operateur erleichtert worden, aber eine Garantie

* Deutsche med. Wochenschr., 1908, pag. 8.

** Das Wachstum und die Verbreitungswege des Magencarcinom. Habilitationsschrift, Breslau 1901.

für völlige Entfernung des Neoplasma wird kein Chirurg bei und unmittelbar nach der Operation geben können.

Wenn wir demnach die Fälle auswählen, deren Diagnose so bald als irgend denkbar gestellt worden ist, so werden wir bei diesen eine ganze Reihe von frustranen Radikaloperationen aus dem angedeuteten Grunde finden. Aber noch andere Ursachen wirken mit, um dem rasch und richtig diagnostizierten Falle keine verhältnismäßig günstigere Prognose zu sichern. Verhängnisvoll für diese Krankheit ist hauptsächlich der Umstand, daß das klinische Manifestwerden eines Magenkrebs mit der anatomischen Ausbreitung desselben durchaus nicht in einem bestimmten Verhältnis zu stehen braucht. Es kommt immer wieder vor, daß Carcinome schon beim ersten deutlichen Symptom, beim ersten Gang zum Arzt, inoperabel sind. Ungünstig für die Indikationsstellung ist ferner die Verschiedenheit in der Malignität der Carcinome. Ein Urteil über diese Qualitäten der Carcinome ist nur ex eventu möglich. Es kommt vor, daß ein ausgedehnter, gut palpabler Tumor mit Dauererfolg reseziert wird, während eine kleine, scheinbar isolierte Geschwulst, deren Diagnose ohne Probelaparotomie überhaupt nicht gestellt werden konnte, in kürzester Zeit nach der Operation Metastasen aufweist. Gerade diese letzteren bösartigen Carcinome pflegen auch klinisch rasch mit alarmierenden Erscheinungen einzusetzen und werden daher am frühesten gewöhnlich diagnostiziert und reseziert. Es klingt wie eine Ironie auf die Forderung möglichst rascher Frühdiagnose, daß gerade diese am frühesten erkannten und operierten Fälle einen sehr schlechten Dauererfolg aufweisen.

Sie sehen, meine Herren, eine Anzahl von Fällen kann man mit dem besten Willen und bei Benutzung aller heute zu Gebote stehenden Hilfsmittel nicht mehr im operablen Zustand zur Laparotomie bringen. Es sind dies die lange latent bleibenden, die früh mikroskopisch metastasierenden und die rapid ausbrechenden Carcinome. Neben diesen Formen gibt es aber auch langsamer verlaufende, gutartigere Erkrankungen, die naturgemäß gewöhnlich länger in interner Behandlung bleiben, ehe die Operation angeregt wird. Ob unter solchen Umständen ein Verschulden von Arzt oder von Patient durch Hinausziehen der Entscheidung vorliegt, ist im Einzelfall außerordentlich schwierig zu beurteilen. Gewiß kommen Unterlassungssünden dabei vor und unsere Bestrebungen müssen gerade darauf gerichtet sein, solche verhältnismäßig langsam verlaufende und daher nicht so zu rascher diagnostischer Klärung drängende Fälle rasch zu durchschauen. Nur bei solchen Erkrankungen hat es Sinn, von einer Verbesserung der Frühdiagnose zu sprechen, hier kann man vielleicht durch rascheres Vorgehen die Prozentzahlen der erfolgreichen Radikaloperationen noch weiter in die Höhe schrauben. Einer wesentlich ausgedehnteren Anwendung der Probelaparotomie, als sie jetzt schon geübt wird, das Wort zu reden, halte ich nicht für richtig. Einmal ist, wie *Boas* in dem schon zitierten Aufsatz treffend bemerkt, dieser Eingriff für den Patienten ein Sprung ins Dunkle, da er sich nicht immer genügend klar sein dürfte, daß an den an sich harmlosen Eingriff schwierige, gefahrvolle Operationen konsequenterweise sofort angeschlossen werden müssen. Nicht immer führt — am häufigsten wohl bei der Differentialdiagnose zwischen gut- und bösartiger Pylorusstenose — die Autopsie in vivo zu sicherer Diagnose. Endlich muß gerade der Internist es im Auge be-

halten, nicht zu vorschnell einen diagnostischen Eingriff zu empfehlen. Führt dieser zu einer schwierigen Operation und geht es schief, so wälzen die Angehörigen die Verantwortung auf den, der zuerst zu einer Operation geraten hat, nicht auf den Operateur, der seiner Spezialität entsprechend — in den Augen der Leute — chirurgisch vorgehen mußte.

Das Resultat unserer Überlegungen liegt nun wohl klar zutage. Wir sind selbstverständlich verpflichtet, so früh wie möglich jedes Magencarcinom zu diagnostizieren und wo möglich operativer Behandlung zuzuführen. Aber das, was viele Operateure davon sich versprechen, muß auf Grund unserer statistischen Erfahrungen als viel zu weitgehend bezeichnet werden. Eine Frühdiagnose in diesem Sinne freilich gibt es leider nicht, immer vorausgesetzt, daß die heutigen Untersuchungsmethoden nicht eine ganz unberechenbare Bereicherung erfahren.

Ist nun andrerseits Aussicht vorhanden, durch Verbesserung der Operationsmethoden eine günstigere Heilungsziffer bei Magenkrebs zu erzielen? Darüber zu urteilen ist nicht meine Sache. Tatsächlich nehmen die Radikaloperationen auf Kosten der palliativen, besonders der Gasteroenterostomie überall zu. Mit Rücksicht auf die vereinzelten Beobachtungen von fortgeschrittenen Carcinomen, bei denen nach Resektion des primären Tumor ein Stillstand im Fortschreiten der Metastasen eintrat, wird man vielleicht auch in derartigen, bisher als ungeeignet angesehenen Fällen, radikalere Eingriffe versuchen. Über die Chancen, welche die Radikaloperation des Magenkrebs heute bietet, geben eine Anzahl interessanter Statistiken aus den Kliniken der besten Operateure Auskunft. Die Veröffentlichungen aus der *Mikulicz*schen Klinik* besagen, daß rund ein Drittel aller Resektionsfälle an den Folgen der Operation zugrunde gehen. Wenn man das letzte Dezennium allein betrachtet, so besserte sich die Operationsmortalität um ein geringes. Von den zwei Dritteilen, welche die Operation überleben, erliegen 70 % meist in den ersten zwei Jahren nach dem Eingriff den Rezidiven und nicht ganz ein Drittel bleibt drei Jahre rezidivfrei. Von den 665 Fällen von Magenkrebs der Breslauer Klinik in den Jahren 1891—1904 konnte bei notorisch weiter Indikationsstellung ein Viertel (167) radikal operiert werden. Günstiger stellen sich in den kleineren Statistiken *Kochers*** (68 Fälle) die unmittelbaren Operationsresultate. Er verlor 1898—1906 17% der Operierten. Mit Rücksicht auf die Art dieser Todesfälle, die zum Teil auf ausgedehnte Darmresektionen und dergleichen zurückgeführt werden, bezeichnet *Kocher* „die zur rechten Zeit ausgeführte Magenresektion als eine ungefährliche Operation“. In den letzten zweieinhalb Jahren überstanden alle 17 unkomplizierten Magenresektionen *Kochers* die Operation. Diese Statistik ist aber, so weit ich sehe, ein Unikum. Es wäre sehr verfehlt, wollten wir das Optimum von Operationsresultaten eines der ersten lebenden Chirurgen als Durchschnittsmaßstab für die Aussichten eines operativen Verfahrens benutzen. Sehen wir auf die Dauerresultate, so hat selbst bei solch glänzenden unmittelbaren Operationserfolgen *Kocher* nicht

* Arbeiten aus der *Mikulicz*schen Klinik. *A. Hoffmann*, *Makkas*, *Anschütz*, Gedenkband für *Mikulicz*. Suppl. Grenzgebiete, 1907.

** Chir. Operationslehre, 1907, S. 872 u. *Matti*, Dissert. Bern 1905.

mehr Heilungen über drei Jahre als *Makkas* in der *Mikulicz*schen Klinik, nämlich 18·4% (wenn man alle Operierten in Betracht zieht).

Meine Herren! *J. v. Mikulicz* sagt in seiner Vorlesung über „Die heutige Magen- und Darmchirurgie und ihre Bedeutung für den innern Arzt" (Deutsche Klinik, Band VIII, pag. 945), im Hinblick auf die Erfolge der Magenresektion bei Magenkrebs: „die Hoffnung, durch die Operation radikal geheilt zu werden, ist also doch nicht gar zu klein". Gewiß, wir werden in jedem einzelnen Fall, wenn wir nach bestmöglicher Untersuchung und Berücksichtigung der individuellen Situation die Carcinomdiagnose als gegeben und ein chirurgisches Eingreifen für möglich ansehen, den Mut und die Hoffnung des Patienten in der Höhe zu halten suchen, auf die Gefahr hin, daß unser Verhalten bei schlimmem Ausgang einseitig beurteilt wird. Die wachsenden Erfolge der modernen Chirurgie, die sich wohl noch mehren werden, berechtigen zu diesem Standpunkt. Andrerseits müssen wir es aber angesichts der oben angeführten nackten Zahlen verstehen, wenn viele Ärzte, durch ungünstige persönliche Erfahrungen ängstlich gemacht, der chirurgischen Therapie des Magenkrebses mehr zurückhaltend gegenüberstehen.

Funktionelle Magenkrankheiten.

Die funktionellen Magenerkrankungen bilden eine Gruppe von Verdauungsstörungen, die an Wichtigkeit für die Praxis den bisher besprochenen Magenerkrankungen nicht nachstehen und diese an Häufigkeit übertreffen. Wenn sie auch für Leben und Gesundheit des Erkrankten nicht die Bedeutung besitzen wie Magenkrebs und Magengeschwür, so beschäftigen sie Patienten und Arzt durch die Lebhaftigkeit der subjektiven Beschwerden nicht weniger. Für letzteren sind sie zum größeren Teil ein dankbares Objekt der Behandlung.

Bis jetzt fehlen anatomisch nachweisbare Veränderungen bei den in Rede stehenden Krankheiten fast völlig und über die Ätiologie sind die Ansichten sehr geteilt. Die objektiv nachweisbaren Funktionsstörungen des Magens, seiner Sekretion und Motilität sind derart, daß wir gleich starke Abweichungen von der Norm bei notorisch gesunden Menschen nicht selten antreffen und umgekehrt finden sich bei anderen Kranken die subjektiven Symptome in deutlichster Ausgestaltung, während die Funktionsprüfung des Magens in keiner Richtung eine Anomalie erkennen läßt. Diese Tatsachen und die außerordentliche Unbeständigkeit aller Krankheitserscheinungen haben schon früher manche Ärzte, besonders die französischen Neurologen, zu der Konsequenz geführt, daß sie diesen „nervösen" Erkrankungen in der Mehrzahl selbständige Bedeutung aberkannten und sie als Teilerscheinung funktioneller Allgemeinerkrankungen des Nervensystems erklärten. Daneben sprach man von funktionellen Magenstörungen bei andersartigen Allgemeinerkrankungen, so bei Chlorose, bei Infektionskrankheiten (zum Beispiel Tuberkulose), und ließ diesen Begriff auch für die Vorstadien organischer Magenerkrankungen gelten. Trotz dieser ätiologischen Unserschiede wurde für beide Gruppen oft der Name nervöse Dyspepsie gebraucht. Andere Autoren, ich will hier nur den Namen *Riegel* nennen, machten mit Recht geltend, daß nur da von nervösen Magenstörungen gesprochen werden sollte, wo die Annahme einer abnormen zentralen Erregung der Magennerven

wohl begründet ist, daß das Fehlen einer anatomischen Ursache noch keinen Rechtstitel zu der beliebten Bezeichnung „nervös“ abgebe. Demnach wären besonders die Sekretionsstörungen ohne anatomischen und neurologischen Befund von den nervösen Magenerkrankungen abzutrennen und als selbständige Krankheitsbilder zu betrachten. Um dieses Widerstreits der Meinungen willen habe ich den neutralen Ausdruck „funktionelle Magenkrankheiten“ für diese Vorlesung gewählt.

In den letzten Jahren schien es nun, als ob die fluktuierenden Anschauungen sich um einzelne feste Punkte gruppieren könnten. Es ist durch Zusammenarbeiten von Internisten und Nervenarzt beziehungsweise Psychiater die psychisch-nervöse Komponente dieser Erkrankungen genauer untersucht und gewürdigt worden.* Da diese Untersuchungen für die Diagnose, Prognose und Therapie gleich wichtig geworden sind, so möchte ich Ihnen einen kurzen Überblick über ihre Ergebnisse vorlegen.

Zunächst hat es sich gezeigt, daß bei genauerer Analyse der neurologischen Seite dieser Erkrankungen eine Anzahl wohl charakterisierbarer Krankheitsbilder aufgedeckt werden konnten, die mit der Ätiologie der Magenstörungen in unverkennbarem Zusammenhang stehen, wenn letztere auch möglicherweise selbständig weiter dauern, nachdem jene schon abgeklungen sind.

Die einfachsten Formen von nervöser Dyspepsie finden wir bei der erworbenen Neurasthenie. Im Anschluß an lang dauernde Überanstrengung, an seelische Insulte treten dyspeptische Beschwerden auf mit Störungen der Sekretion und Motilität. Die sehr quälenden subjektiven Erscheinungen richten sich teils nach der Intensität der Krankheitsursache, teils nach der individuellen Disposition des Erkrankten. Diese Kranken bieten eine gute Prognose und die Therapie hat die in diesen Fällen nicht besonders schwierige Aufgabe, die Ursachen der Neurasthenie zu entfernen. Mit ihnen schwinden die Magenerscheinungen bald in rascherem, bald in langsamerem Zeitmaß als die ursächliche Störung.

Eine zweite Gruppe funktioneller Magenerkrankungen entsteht auf dem Boden degenerativer Zustände. Sie sind sehr viel hartnäckiger und schwer therapeutisch zu beeinflussen. Ein Hauptkontingent dieser Kranken stellt die konstitutionelle Neurasthenie. Die hereditär begründete „endogene“ Neurasthenie ist ja als solche ein sehr wenig dankbares Objekt der Behandlung und die damit verbundenen, in ihrem Verlauf hervortretenden Magenbeschwerden geben der ursächlichen Erkrankung an Zähigkeit nichts nach. Charakteristisch ist, daß bei solchen Psychopathen, wenngleich sie keine deutlichen Zeichen abnormer Veranlagung aufweisen, durch geringe Anlässe, Überanstrengungen, Aufregungen schwere Magensymptome plötzlich zum Ausbruch kommen.

Daran reiht sich, ebenfalls auf Störungen der kongenitalen Anlage beruhend, die hysterische Dyspepsie, welche sich in Gastralgien, Anorexie, Bulimie, besonders häufig in Hyperemesis äußert. Für diese Erkrankungsformen war schon lange die Behandlung des Allgemeinleidens als das allein zutreffende erkannt worden.

---

* *Strümpell,* Deutsches Arch. f. klin. Med., 1902, LXXIII. — *Dubois,* Die Psychoneurosen etc. Bern 1905. — *Dreyfuß,* Verhandlg. d. 33. Versammlung südwestdeutscher Neurologen. 1908.

Am wenigsten verbreitet war bisher die Kenntnis der funktionellen Verdauungsstörungen, die sich an die leichtesten Formen reiner psychischer Störungen, besonders an die mildesten Erkrankungen von manisch-depressivem Irresein anschließen. Die Cyklothymie *(Kahlbaum)* — diese kurze Bezeichnung wird jetzt allseitig gebraucht — hat sich rasch zu einer modernen Krankheit entwickelt, zu deren Diagnose man sich jetzt um so häufiger zu entschließen scheint, je weniger man früher an derartige Erklärungsmöglichkeiten dachte. Wenn aber auch vor allzu raschen Diagnosen in dieser Richtung gewarnt werden soll, so darf man sich doch nicht der Erkenntnis verschließen, daß ein nicht unbeträchtlicher Bruchteil der Kranken mit nervösen Magenstörungen in einem leicht depressiven Zustand sich befindet, der bei genauerer Erforschung der anamnestischen Daten mehr oder weniger deutlich schon früher periodisch wiederkehrte. Das, was man früher als Folge der Magenstörungen betrachtete, die Verstimmung, Unlust zur Arbeit, Energielosigkeit, ist der Ausdruck der primären Erkrankung. Häufig kommen auch hier hypochondrische Krankheitszüge zur Ausbildung, besonders dann, wenn die Aufmerksamkeit des Patienten zu stark auf das erkrankte Organ gelenkt wird. Auf die Symptomatologie der Cyklothymie näher einzugehen, ist hier nicht der Ort, ich verweise auf die Arbeit von *Willmanns**; die Untersuchungen der Heidelberger psychiatrischen sowie der inneren Klinik *(Krehl)***, die Beobachtungen von *Römheld**** haben unsere Kenntnisse solcher Zustände erheblich umgestaltet.†

Bei derartigen Kranken ist naturgemäß der Verlauf der primären Psychose ausschlaggebend für die Prognose der Magenerkrankungen. Man wird in der großen Mehrzahl der Fälle mit vollem Recht vorläufig den Patienten auf einen guten Ausgang Hoffnung machen dürfen. Die Psychiater sind, was die Behandlung anlangt, geneigt, nur eine kausale Psychotherapie zu befolgen und jedes eingehendere Interesse an den Magenstörungen selbst als unzweckmäßig zu bezeichnen, da dadurch der Kranke in hypochondrische Grübeleien hineingedrängt, in seinen überwertigen Ideen bestärkt werde. Wenn dies auch für die cyklothymischen Magenbeschwerden zutreffend sein mag, solange der Patient im depressiven Stadium ist, bei den neurasthenischen Dyspepsien wird es sicher das richtige sein, die Funktionsprüfung des Magens vorzunehmen, nach ihren Ergebnissen die diätetische und medikamentöse Behandlung einzurichten und daneben der Indicatio causalis gerecht zu werden suchen. Einer großen Anzahl der Patienten dient es sicher

---

* *Volkmanns* Klinische Vorträge, 1906. Neue Folge, CXXXII.

** *G. L. Dreyfuß*, l. c.

*** Klinik f. psych. u. nervöse Krankheiten, pag. 449, Halle 1907.

† Anmerkung bei der Korrektur. Nach Abschluß der vorliegenden Arbeit ist mir erst die ausführliche Publikation von *Dreyfuß*: „Über nervöse Dyspepsie. Psychiatrische Untersuchungen aus der Medizinischen Klinik zu Heidelberg", Jena 1908, zu Gesicht gekommen. Es wird sich zeigen, ob der Verfasser mit seinem Grundgedanken Recht behält, daß die nervöse Dyspepsie nur noch als ein Krankheitssymptom, wie Gelbsucht u. dergl. anzusehen ist. Zur Zeit ist man berechtigt, den organischen Magenkrankheiten die funktionellen Dyspepsien gegenüberzustellen, von denen doch nur ein Teil bei den im strengen Sinn nervösen Magenkrankheiten, oder deutlicher gesagt, unter die Symptome verschiedener Psychopathien unterzubringen ist. Daß der Rest der funktionellen Dyspepsien durch örtliche organische Erkrankungen schließlich erklärt werden wird, ist möglich, aber noch hypothetisch. Sicher ist es interessant und fruchtbar, die funktionellen Organerkrankungen einmal unter diesem psychiatrischen Gesichtspunkte betrachtet zu sehen.

nur zur Beruhigung, wenn eine genaue Magenuntersuchung vorgenommen wurde, auf Grund der die Versicherung gegeben werden kann, daß eine gefährliche Störung, die dem geängstigten Patienten vorschwebt, sicher nicht vorliegt. Endlich müssen wir auch an ernste differentialdiagnostische Möglichkeiten denken, die nicht so ohne weiteres durch den Nachweis anderweitiger psychogener Störungen aus der Welt geschafft werden können. Für Patient und Arzt ist daher die möglichste Sicherheit der Diagnose hinsichtlich des Zustands des Magens die beste Grundlage für die psychische Therapie.

Sie werden mir Recht geben, meine Herren, wenn wir damit nicht die ätiologischen Möglichkeiten der funktionellen Magenerkrankungen abschließen. Wir finden stets eine beträchtliche Zahl derartiger Erkrankungen, bei denen ursächliche Momente dieser Art in der Anamnese und im gegenwärtigen Verhalten völlig fehlen. Eine Ursache solcher abnormer Erregungen oder Hemmungen der Magentätigkeit kennen wir bis jetzt noch nicht. Die Erkrankungen ohne psychisch-nervöse Pathogenese erfordern ganz besondere Vorsicht und diagnostischen Skeptizismus, da wir stets gewärtig sein müssen, hinter ihnen das Herannahen einer organischen Magenerkrankung zu erblicken. Allein viele solcher Patienten verlieren ihre Magenbeschwerden nach längerer oder kürzerer Zeit wieder, so daß wir unbedingt mit funktionellen Magenkrankheiten ohne bekannte zentrale Ursache rechnen müssen.

Eine der wichtigsten Gruppen der funktionellen Magenleiden ist endlich diejenige, welche die an Allgemeinerkrankungen sich anschließenden Störungen des Magens umfaßt. Diese Zusammenhänge sind ja allgemein bekannt. Ich nenne nur die konstitutionellen Krankheiten und Bluterkrankungen: Anämie, Chlorose, Gicht, Diabetes. Von den Infektionskrankheiten gehen die Mehrzahl der akuten Infektionen ohne Störungen für die Magentätigkeit vorüber, doch hören wir nicht ganz selten, daß eine solche, besonders wenn sie von vornherein ihre Hauptlokalisation im Verdauungskanal hatte, den Anfang langwieriger Magenbeschwerden bezeichnet. Die in einzelnen Bevölkerungsklassen so häufigen akuten Dyspepsien nach Diätfehlern, Erkältungen dürften für die Ätiologie späterer funktioneller Störungen eine ziemlich große Rolle spielen. Ganz alltäglich ist die Erfahrung, daß die chronischen Infektionskrankheiten Tuberkulose und Skrofulose sowie Syphilis mit Magenstörungen einhergehen und daß diese gerade bei der Lungentuberkulose häufig die Szene eröffnen. Jeder Arzt, der eine Zeitlang ganz oder fast ausschließlich Magenkranke zu behandeln hatte, wird die Erfahrung gemacht haben, daß er von seinen nervösen Dyspepsien einen nicht ganz kleinen Teil als incipiente Phthisen entlarven konnte. Wie man sich hierbei den ursächlichen Zusammenhang vorstellen mag, ob nervöse Einflüsse vom Zentrum her den Zusammenhang zwischen Magenstörung und Allgemeinerkrankung vermitteln oder ob unmerkliche Änderungen im intermediären Stoffwechsel die ungenügende Organfunktion bedingen, wir wissen das nicht und es ist praktisch zunächst gleichgültig.

Ähnlich muß man sich wohl auch den Einfluß verschiedenartiger allgemeiner Intoxikationen auf den Magen vorstellen. Allgemeinerkrankungen wie der Morbus Basedow und Addison wirken durch ihre Vergiftung beziehungsweise mangelhafte Entgiftung vermutlich ähnlich wie die chroni-

schen Infektionen. Man denke an die umgekehrten Beziehungen schwerer, den Stoffwechsel schädigender Magenerkrankungen zu nervösen Störungen: Schwere Gastrectasie und Tetanie. Die Vergiftungen durch Genuß- und Arzneimittel, Tabak, Morphium und durch gewerbliche Schädigungen, Blei u. dgl. und ihre Folgezustände stehen auf der Grenze zwischen rein funktionellen und organischen Schädigungen. Das wenig scharf umschriebene Krankheitsbild der Gastritis spielt da herein. In dieses letztere Gebiet gehören die Magenerkrankungen, die durch örtlichen Reiz einer lang fortgesetzten Gifteinwirkung auf der Schleimhaut gesetzt werden und die sich mit funktionellen Störungen verbinden. Dies gilt für den Alkohol. Durch *Pawlows* Experimente sowie durch Beobachtungen, die *Bickel* veröffentlicht hat*, wissen wir, daß die Schleimproduktion des normalen und pathologischen Magens allein eine Folge der lokalen Reizung ist und reflektorisch nicht ausgelöst werden kann. Später treten ja wirkliche Schleimhautveränderungen mehr atrophischer als entzündlicher Natur hinzu.

Endlich sind die Magenbeschwerden bei Gastroptose zu berühren. Dieselben sind sicher nicht immer psychisch bedingt. Für eine Anzahl von Fällen mag es gelten, daß dieses Phänomen ein bedeutungsloser Nebenbefund einer nervösen Dyspepsie ist, nicht für alle.

Die Folgen von Herz- und Nierenerkrankungen für den Magen überschreiten in der Regel das Gebiet des Funktionellen, da stets abnorme Blutbeschaffenheit oder veränderte Blutversorgung mehr oder weniger deutlich klinisch und anatomisch nachweisbar oder zum mindesten im Beginn vorauszusetzen ist.

Meine Herren! Ein großer Teil der funktionellen Magenkrankheiten ist nach dem bisher Ausgeführten aufzufassen gewissermaßen als die äußere Erscheinungsform von Neurosen und Psychoneurosen. Diese Betrachtungsweise auf alle derartigen Erkrankungen auszudehnen, wird, wie ich glaube, nicht angängig sein. Auch den von den körperlichen Allgemeinerkrankungen abhängigen Störungen der Magenfunktionen möchte ich noch eine besondere Stellung reservieren. Für die klinische Würdigung dieser Erkrankungsformen kann man aus dem Gesagten die Schlußfolgerung ziehen, daß wir keine Veranlassung haben, möglichst viel Krankheitsgattungen gegeneinander abzugrenzen. Wir müssen vielmehr, über die Variabilität der Symptome hinwegblickend, soweit als möglich die ätiologische Frage beantworten. Es ist daher jetzt nicht mehr so wesentlich, diese oder jene sensible oder motorische Magenneurose zu diagnostizieren, die Bezeichnungen Bulimie, Anorexie, Gastralgie, Rumination, Gastroxynsis bedeuten nur Einzelsymptome, die bei der symptomatischen Therapie berücksichtigt werden müssen.

Eine eingehendere Besprechung verdienen jedoch die einzelnen Formen der Sekretionsstörungen, deren Pathologie stets Gegenstand des lebhaftesten Interesses geblieben ist, wie die reiche Fülle der einschlägigen Arbeiten zeigt. Die diätetische Behandlung derselben wird stets mit Rücksicht auf die Anomalie der Magensaftabsonderung gestaltet werden müssen.

Die Erkrankungen mit erhöhter Drüsentätigkeit werden nach dem ihnen eigentlichen Sekretionsverlauf, wie Sie wissen, als Superacidität und Supersekretion bezeichnet. Bei der letzteren unterscheidet man zwischen

---

* Deutsches Arch. f. klin. Med., 1906, LXXXIX, pag. 34.

alimentärer (oder digestiver) und kontinuierlicher Supersekretion (*Reichmann*sche Krankheit). Eine besondere Form ist der periodisch auftretende Magensaftfluß, die *Rossbach*sche Gastroxynsis.

Über die Theorie dieser Sekretionsstörung sind auf Grund experimenteller Tatsachen, die mit den *Pawlow*schen Methoden nachgewiesen worden waren, viele Erörterungen gepflogen worden. *Strauss* und seine Schüler, sowie *Boas* sind des öfteren auf diese Fragen eingegangen und haben speziell die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Superacidität und Supersekretion geprüft. Ich möchte die Auffassung vertreten, der ich schon weiter oben Ausdruck gegeben habe, daß man an dem *Pawlow*schen Satz der konstanten Acidität des Magensaftes auch bei diesen funktionellen Magenerkrankungen festhalten muß. Die Superacidität wäre demnach eine Störung, bei der hauptsächlich die Geschwindigkeit der Sekretion im Magen in der ersten Hälfte der Verdauungsperiode gesteigert ist, während die Gesamtmenge des Magensaftes nicht wesentlich erhöht wird. Bei der Supersekretion ist der Sekretionsreiz anfänglich nicht stärker als beim Gesunden; er hält jedoch länger an und führt so zu einer Vermehrung der totalen Magensaftmenge. Der Darm schützt sich bei andauernder Zufuhr stark sauren Mageninhaltes durch reflektorischen Pylorusschluß, so daß ein Circulus vitiosus zustande kommt. Die an sich schon vermehrte Magensaftmenge kann nicht abfließen, der digestive Reiz dauert fort und erhält die Drüsen in Tätigkeit. Zur Vermehrung der Flüssigkeit im Magen kann weiterhin noch die Verdünnungssekretion (*Strauss*) beitragen. Eine Folge der allmählichen Vermischung von Magensaft und Chymus und der langdauernden Berührung beider ist eine ausgiebige Bindung der Salzsäure an die Peptone, so daß bei hohen Werten der Gesamtacidität diejenigen für freie HCl gering sind oder ganz verschwinden können. Die dünnflüssige Beschaffenheit des Magensaftes fällt schon bei der Ausheberung auf; will man genauere Auskunft über das Verhältnis von Magensaft und Speisemenge erhalten, so vergleicht man mit *Strauss* nach Sedimentierung die Höhe der Flüssigkeitssäule mit derjenigen der festen zu Boden gesunkenen Nahrungsreste (Schichtungsquotient). Man kann diese Zustände ohne Schwierigkeit mit Hilfe der gewöhnlichen Magenfunktionsprüfungen nachweisen. *Boas** hat ein für zweifelhafte Fälle geeignetes trockenes Probefrühstück von 5 Albert-Cakes angegeben.

Die sub- und anaciden Zustände des Magens sind nicht einheitlich nach ihrer Pathogenese. Einerseits sind rein funktionelle Erkrankungen darunter zu verstehen, andrerseits müssen wir in ihnen, besonders in den extremen Veränderungen der Achylie, Folgezustände organischer Magenerkrankungen erkennen. In keiner kleinen Anzahl solcher Fälle treffen wir histologische Veränderungen der Magenschleimhaut an, die auf frühere Schleimhauterkrankungen, gewöhnlich auf Gastritis, hinweisen. Es kommt jedoch genuine Achylie recht häufig zur Beobachtung. Bei Anämien ist dieser Zustand oft vorhanden. Da es sich nur um quantitative Veränderungen, Verminderung der wirksamen Bestandteile des Magensaftes, handelt, haben diese Vorgänge nicht solche Schwierigkeiten für die Erklärung wie die Formen vermehrter Drüsentätigkeit. Die häufig vorhandene Neigung zu beschleunigter Magenmotilität ist sehr plausibel, da nur das Eintreten

* Deutsche Med. Wochenschr., 1907, Nr. 4.

saurer Digesta in das Duodenum die Magenentleerung hemmt. Ähnlich sind die achylischen Durchfälle zu erklären; außerdem wirkt in dieser Richtung eine vermehrte Disposition zu Darmfäulnis. Ich möchte bei dieser Gelegenheit darauf hinweisen, daß bei keinem Kapitel der Magenkrankheiten wir so häufig ein Ineinandergreifen von Magen- und Darmstörungen haben wie bei den funktionellen. Die Superacidität und Supersekretion sind bekanntlich in der Mehrzahl der Fälle mit Darmträgheit kompliziert.

Werfen wir noch einen Blick auf die diätetische Behandlung der funktionellen Magenstörungen. Sie spielt neben der Allgemeinbehandlung die wichtigste Rolle und wird besser durch Maßnahmen der physikalischen Therapie als durch arzneiliche Einwirkung unterstützt. Theorie und Praxis gehen in diesen Fragen häufig weit auseinander.

Für die Superacidität sind die Diätvorschriften, die *H. Strauss* in seiner Vorlesung über die Sekretionsstörungen des Magens (Deutsche Klinik, Bd. V) gegeben hat, zurzeit wohl die verbreitetsten.

Ich möchte Ihnen, meine Herren, hauptsächlich nach den Erfahrungen der *Romberg*schen Klinik, einen Gesichtspunkt ans Herz legen, nämlich die Anpassung an die Lebens- und Nahrungsgewohnheiten der Bevölkerung, aus welcher unsere Klientel kommt. Schon die verschiedene Häufigkeit der einzelnen Formen von Sekretionsstörungen in regionärer Beziehung weist darauf hin, daß die Ernährung und Lebensweise einzelner Länderstriche, die durch Generationen hindurch sich wenig verändert hat, mit der überwiegenden Häufigkeit der einen oder anderen Sekretionsstörungen in Zusammenhang steht. Wenn man junge Tiere — *Hemmeter* und *Cloetta** haben dies an Hunden gezeigt — einerseits mit ausschließlich fetter Kost, andrerseits mit reiner Eiweißkost füttert, so geht die Salzsäuresekretion bei den ersteren zurück, während sie bei den letzteren steigt. Bekannt ist der Unterschied zwischen dem Süden und Norden Deutschlands. Im Süden wird weniger Fett konsumiert, eine kohlehydratreiche Kost herrscht bei den körperlich arbeitenden Klassen. Demgemäß herrscht in der südlichen Hälfte Deutschlands die Superacidität vor, während die Bewohner Norddeutschlands, besonders der Meeresküsten, mit ihrer fettreichen Nahrung viel häufiger an subaciden Störungen erkranken. Für die Japaner, die im allgemeinen niederere Werte für die Säuresekretion haben als die Europäer, ist die Superacidität die weitaus häufigste Form der funktionellen Magenerkrankung.

Der früher scharf zugespitzte Streit, ob eiweiß- oder kohlenhydratreiche Kost bei Superacidität das richtige sei, ist in dieser Schärfe der Gegenüberstellung wohl überall fallen gelassen. Wir wenden eine Schonungsdiät an, bei der Amylaceen und Eiweiß quantitativ ziemlich gleichmäßig vertreten sind. Von den Eiweißarten wird das vegetabilische Eiweiß sowie das von Milch und Ei gelieferte bevorzugt, da die Extraktivstoffe des Fleisches mit ihrer sekretionsreizenden Wirkung nicht zu ausgiebig eingeführt werden dürfen. Mit Fettzufuhr müssen die Ärzte, deren Klientel fette Nahrung nicht gewöhnt ist, bei Superacidität zurückhaltend sein; am leichtesten werden kleinere Mengen Sahne vertragen. Rohrzucker in merklichen Quantitäten, der als sekretionshemmender Körper häufig angeraten wird, möchte ich Ihnen nicht empfehlen. Dagegen wird ein gutes Milch-

---

* Arch. f. Verdauungskrankh., IV.

zuckerpräparat *(Löflund)* ohne Beschwerden ertragen. Berücksichtigt man dann noch die generelle Forderung, daß die verschiedenen Nahrungsmittel in einer Form zugeführt werden, in der sie, leicht zerfallend, der Einwirkung des und Durchdringung mit Magensaft leicht zugänglich sind, also Fleisch in geschabter oder fein geschnittener Form, die verschiedenen Arten von Backwerk porös und wasserarm, die Gemüse in Püreeform, die Mehlspeisen in lockerer, nicht kompakter Zubereitung, so sind die wesentlichsten Grundsätze der Superaciditätsdiät aufgeführt. Schon im Experiment zeigt es sich, daß dasselbe Quantum Fleisch, gut zerkleinert, weniger intensive Drüsentätigkeit hervorruft als ein kompaktes Stück vom nämlichen Gewicht. Als zuträglich erweist sich auch die Vorschrift, allzu häufige Mahlzeiten einzuschränken, das Haupteiweißquantum unter Tags, in der Regel beim Mittagessen zu verabfolgen, die abendliche Ration nicht zu groß zu bemessen, sie frühzeitig zu reichen und dabei die Amylaceen zu bevorzugen, die mit geringen Mengen von Eier- oder Pflanzeneiweiß, Fruchtgelees und Kompott ohne Schwierigkeit zu abwechslungsreichen Abendmahlzeiten gestaltet werden können. Für Anregung der trägen Darmtätigkeit muß anfänglich durch pflanzliche Abführmittel gesorgt werden.

Für die alimentäre Supersekretion gelten dieselben Regeln der Diätetik mit der Erweiterung, daß bei dieser Störung des Sekretionsverlaufes fast immer Fett in reichlicherer Menge sehr gut ertragen wird, daher werden wir hierbei mit Fett in Gestalt von Sahne, Butter, Eigelb nicht zurückzuhalten brauchen. Der kontinuierliche Magensaftfluß erfordert diätetisch besondere Berücksichtigung insofern, als die bei nahrungsfreiem Magen durch die Säure des stets vorhandenen Sekretes hervorgerufenen Beschwerden häufig zu kleineren Mahlzeiten, Zwieback, Cakes — öfters auch während der Nacht — nötigen.

Die bewährten Grundsätze hinsichtlich der medikamentösen Behandlung, der Darreichung von Alkalien und der Trinkkuren brauchen wohl nicht neuerdings erörtert zu werden.

Die subaciden und anaciden Zustände, meine Herren, verlangen von dem Diätetiker noch mehr als bei der Superacidität die Vermeidung von groben und kompakten Nahrungsbestandteilen, da der unwirksame Magensaft die für den weiteren Transport notwendige Verflüssigung der Nahrungsstoffe nur in ungenügender Weise erledigt. Besonders dann, wenn die Zähne nicht ihre Pflicht zu erfüllen imstande sind, müssen wir neben entsprechender Zubereitung zu künstlichen Zerkleinerungsmitteln, Masticatoren, greifen. Nahrungsmittel, die Sekretion anregen, sind erwünscht, wir brauchen uns nicht vor Extraktivstoffen des Fleisches und Eiweißkörpern zu scheuen, wenn sie nur gut angreifbar sind. Fett sollte nur in kleinster Menge gestattet werden. Kohlehydrate, hauptsächlich Zucker, sind, wenigstens bei hochgradigen Störungen, vorsichtig zu dosieren, da alle gärungsfähigen Digesta für die Darmverdauung des Anaciden störend werden können, indem sie zu Diarrhöen Anlaß geben. Die Neigung zu diesen ist eine besondere Erschwerung der Behandlung, oft machen sie eine erhebliche Einschränkung der Kohlenhydrate nötig. Im Gegensatz zu der unkomplizierten Superacidität sind kleine, zahlreiche Mahlzeiten angenehm. Die Milch wird sehr verschieden gut vertragen.

Ich möchte diese Besprechung nicht zu Ende führen, ohne noch einmal darauf hinzuweisen, daß in der ganzen Behandlung dieser funktionellen

Magenerkrankungen der psychische Faktor stets das größte Gewicht heben muß. Nicht nur in dem Sinne, daß wir durch Allgemeinbehandlung der etwa sich zeigenden ursächlichen Neurose die Quelle der Krankheit verstopfen, um dann mit den noch weiter bestehenden lokalen Störungen rasch aufräumen zu können. In jeder einzelnen therapeutischen Handlung muß der Arzt hier das Interesse des Kranken an seiner Gesundung heben, durch Eingehen auf seine Eigentümlichkeiten seine Stimmung verbessern und durch die Einwirkung auf die Persönlichkeit des Patienten die stets wachsende Überempfindlichkeit, die sich bei den meisten derartigen Kranken einzunisten droht, bekämpfen. Vor allem darf man es nicht aus dem Auge lassen, bei fortschreitender Besserung den Patienten zu einem der Gesundung entsprechenden freieren Regime in vorsichtiger Weise überzuleiten, was bei den intelligenteren Kranken keine Schwierigkeiten hat. Sonst riskiert man, bleibende Sklaven von Diätvorschriften zu bekommen, während wir bei den in Rede stehenden Erkrankungen der Mehrzahl der Patienten nicht nur zum Freisein von Beschwerden, sondern zum Vollgefühl der Gesundheit verhelfen sollten.

---

15. VORLESUNG.

Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Darmerkrankungen.

Von

H. Salomon,

Wien.

Meine Herren! Die Pathologie und Therapie der Darmerkrankungen hat an dieser Stelle von berufener Seite bereits eine so erschöpfende Darstellung gefunden, daß es nicht meine Aufgabe sein kann, Ihnen hier nochmals die Krankheitsbilder der Enteritis und verwandter Zustände zu entrollen. Nur was die letzten Jahre an Fortschritten im Erkennen und Behandeln auf diesem Gebiete gezeitigt haben, sei das Ziel unserer Betrachtung. Dieselbe soll sich naturgemäß zuerst mit den Fortschritten unserer Methodik beschäftigen. Wenn nun auch die letztere bei der speziellen Besprechung der einzelnen Darmstörungen zu ihrem besonderen Rechte kommen wird, will ich doch schon hier in großen Zügen ein allgemeines methodisches Verfahren schildern, wie es sich zur Untersuchung der in Frage stehenden Störungen herausgebildet hat.

Außer bei ganz akuten Erkrankungen, wo Appetitmangel oder Schwere des Krankheitsbildes eine voluminösere Nahrung verbieten, machen wir Gebrauch von einer einheitlichen Probekost, deren Einführung durch *Schmidt-Straßburger* (1, 2) zweifellos einem Bedürfnisse entsprach. Diese Probekost hat bekanntlich die folgende Zusammensetzung: 1·5 Liter Milch, 100 *g* Zwieback, 2 Eier, 50 *g* Butter, 125 *g* leicht angebratenes, inwendig rohes Rindfleisch, 190 *g* Kartoffel und Schleim aus 80 *g* Hafergrütze. Sie enthält zirka 110 *g* Eiweiß, 105 *g* Fett und 200 *g* Kohlehydrate — zirka 2247 Calorien.

Die Probekost bietet zwei in die Augen springende Vorteile. Einmal hat bei ihrer Anwendung die makroskopische und mikroskopische Untersuchung des Kotes nur mit wenigen und immer denselben Nahrungsbestandteilen zu rechnen, was namentlich die mikroskopische Beurteilung sehr erleichtert. Zweitens gewinnt man nur mit derartiger Standardkost bei quantitativen Ausnützungsbestimmungen vergleichbare Werte. Natürlich kann man ebensogut eine andere passend zusammengesetzte Probekost anwenden, aber man muß gerechterweise in den zahlreichen bereits vorliegenden Ausnützungsversuchen mit *Schmidt-Straßburger*scher

Diät ein gewichtiges Moment erblicken, welches für die Akzeptierung gerade der genannten Kostordnung spricht. Dabei erscheinen uns auch die Einwände, jene Standardnahrung werde nicht gerne genommen, oder sie wirke durch ihren hohen Gehalt an Milch zu darmreizend, nicht eben schwerwiegend. Wenn man ihr etwas nachsagen will, kann man viel eher behaupten, daß sie die Ansprüche an den Darm, namentlich für gewisse Spezialfälle zu niedrig schraubt. Es gibt sicher Darmerkrankungen, bei denen die Stuhlgänge unter *Schmidt*scher Probekost sich normal verhalten, und Störungen erst bei gehaltreicherer Kost auftreten. Es steht aber nichts im Wege, dann der Probekost etwas zuzulegen, zum Beispiel was bei der Diagnostik geringerer Grade von Pankreasinsufficienz wünschenswert sein kann, ein gewisses Plus an Butter. Oder auch, man schließt an die *Schmidt*sche Probekost einige Tage einer auf bestimmten Fall berechneten Diät an, wie ich es vielfach mit Hafertagen oder Zuckertagen zu tun pflege. Es steht in der Regel bei der meist chronischen Natur der Darmstörungen Zeit genug zur Verfügung, um eine so ausgezeichnet durchgearbeitete Methodik wie die von *Schmidt-Straßburger* zu benutzen, und man wird dabei stets, wenn ich so sagen darf, auf die diagnostischen Kosten kommen, selbst wenn man in Einzelheiten nicht ganz mit der Deutung der genannten Autoren übereinstimmt.

Die allgemeine Bedeutung einer Probekost kann man der von *Einhorn* (3) angegebenen „Perlenverdauungsprobe" kaum zuerkennen. Dieselbe besteht darin, daß eine Anzahl von Probesubstanzen, Catgut, Gräte, Muskel, Fett etc. in die Höhlung einer Glasperle gebracht und, an eine Schnur gereiht, in eine Gelatinekapsel eingeschlossen werden, die von dem Kranken verschluckt wird. Die Glasperlen werden aus den Faeces wiedergewonnen und die Verdauung der einzelnen Substanzen festgestellt (zur Prüfung der Magenverdauung wird die an einen Seidenfaden gebundene Perle aus dem Magen zurückgezogen).

Das Verfahren mag immerhin wertvolle Aufschlüsse liefern können. Entspricht es doch im Prinzip dem Vorgehen bei der schätzbaren, nachher zu besprechenden „Kernprobe" von *Adolf Schmidt.* Bisher hat es aber besondere Ergebnisse noch nicht gezeitigt.

Wie Sie wissen und auch aus diesen einleitenden Bemerkungen ersehen, ist die Untersuchung der Entleerungen das A und Ω der Darmdiagnostik. Die Fäzes aber sind, wenn sie den Körper verlassen, nur das Endergebnis einer zahllosen Reihe von Kräften, die im Verdauungstraktus aufeinander wirken, das Produkt einer wunderbaren Wechselwirkung von Nervenreiz, von Absonderung, von Bewegung, von Aufsaugung, endlich auch von exogenen Einflüssen wie Bakterien oder Toxinen. Gleichgültig welches Glied jener physiologischen Kette eine Störung erfahren hat, in letzter Linie ist das Ergebnis dasselbe, eine Reizung des Darms, ein Katarrh, der noch weiter dauern kann, wenn die auslösende Ursache längst der Norm Platz gemacht hat und nicht mehr erkennbar ist. Für unsere Betrachtung erscheint es natürlich nötig, von den anfänglichen Krankheitsbildern auszugehen, der Reihe nach die Ausfallwirkungen zu besprechen, welche durch den Wegfall der unbekannten, bei der Darmverdauung wirksamen Faktoren, der Mundverdauung, der Magenverdauung, der Gallen-, der Dünndarm-, der Pankreassaftabsonderung entstehen. Daran würden sich die funktionellen Darmerkrankungen, nervöse Durchfälle und Obstipation

schließen. Zuletzt erfolgt dann die Besprechung unserer Fortschritte in Diagnose und Therapie der Darmkatarrhe und ulcerösen Darmaffektionen.

Es ist eine alte ärztliche Erfahrung, daß ein defektes Gebiß und cariöse Zähne die Quelle mancher Verdauungsstörung, die Tätigkeit des Zahnarztes dabei die beste Therapie ist. Einmal bilden hohle Zähne einen unerschöpflichen Zufluchtsort für mehr oder minder pathogene Bakterien und man hat [*R. Schmidt* (4)] bereits begonnen, einzelne Species aus der Darmpathologie mit gewissen Arten der Zahnflora zu identifizieren. Vor allem aber liegt in der mangelhaften Nahrungsvorbereitung eine Gefahr. Da aber in diesen Fällen eine Magenstörung ausnahmslos die erste Etappe der Darmerkrankung bilden dürfte, so fällt die Besprechung mit der Würdigung der von Magenstörungen ausgelösten Darmerkrankungen zusammen.

Im Jahre 1878 zeigte *Czerny* (5), daß man dem Hunde den Magen exstirpieren könne, ohne ihn wesentlich in der Gesundheit zu schädigen. 1890 erschienen die durch ihre Exaktheit imponierenden Untersuchungen *v. Noordens* (6). Sie wiesen nach, daß Anacidität und (fast völlige) Afermentie des Magensafts unter gemischter Kost, selbst inklusive rohen Fleisches, mit einer normalen Darmausnützung durchaus vereinbar seien. Unter dem geradezu verblüffenden Eindrucke jener Befunde hat man eine Zeitlang die Bedeutung des Magens für die Darmverdauung etwas unterschätzt. Darin ist nun gerade im Laufe des letzten Jahrzehntes eine große Wandlung eingetreten, für die freilich der Boden durch eine Reihe teils bereits bekannter, teils neu erschlossener Tatsachen der Physiologie schon vorbereitet war. Zuerst berichteten *Einhorn, Oppler* (7) über Diarrhöen bei Achylia gastrica, *Schütz* (8) & *A. Schmidt* (2) über Darmstörungen bei den verschiedensten anderen Magenerkrankungen. Dann bewies *v. Tabora* (9) schlagend, daß unbeschadet der *v. Noorden*schen Feststellung die Eiweißverdauung bei Achylikern doch erheblich früher insufficient werde als beim Gesunden, sobald höhere Ansprüche an sie gestellt werden. [Vgl. auch *W. Falta* (17).]

Den Typus der gastrogenen Darmstörungen können wir in den bei der Achylie vorhandenen erblicken; vergegenwärtigen wir uns einmal, welche Faktoren wir dabei der Mitwirkung zu beschuldigen haben. Einmal entfällt die, wenn auch nicht allzu hoch zu veranschlagende, desinfizierende Kraft des Magensaftes, so daß schädigende Keime leichter passieren. Zweitens, die Speisen gelangen in gröberer Form in den Dünndarm, sowohl weil sie schlecht fermentativ verdaut sind, als auch wegen der in der Regel gleichzeitig bestehenden Hypermotilität des Magens. Drittens, die Nahrung enthält nach der Magenpassage noch manche Bestandteile, die wie z. B. Bindegewebe [*Kühne* (10), *A. Schmidt* (2)], von der Darmverdauung schlecht angegriffen werden. Endlich entfällt in der freien Salzsäure nach *Pawlow* sowie *Bayliss & Starling* ein mächtiger Anreiz für die Pankreassekretion.

Unter diesen Umständen können natürlich im Darme aus bakteriellen, chemischen, mechanischen Gründen Reizungen entstehen. Insbesondere kommt es, wie so oft, wenn im Darmrohr unresorbierte Eiweißkörper lagern, leicht zu Fäulnisvorgängen, und wir finden die Stühle Achylischer vielfach alkalisch reagierend und fötide, Harnindikan resp. Indol des Stuhles vermehrt [*v. Tabora* (11)].

Daß aber auch ganz andersartige Magenleiden, z. B. die Pylorusstenose mit ihrem stark gärenden Speisebrei mutatis mutandis intestinale Störungen erzeugen können, ist nach klinischen Erfahrungen sicher.

Es ist daher klar: Zur ätiologischen Erschließung der chronischen Darmerkrankungen müssen wir den Zustand des Magens genau berücksichtigen. Wir benutzen dazu einmal die gewöhnlichen Methoden der Magendiagnostik, die Ausheberung nach Probefrühstück sowie nüchtern, das Röntgenbild, *Sahlis* Dermoidprobe etc. Es haben uns aber die letzten Jahre auch Verfahren kennen gelehrt, mit denen wir, rückblickend aus der Stuhluntersuchung auf die Magenleistung, schließen. So enthalten die Diarrhöen bei Pylorusstenose vielfach Massen von Sarcine und Hefe, die Stühle des Carcinoma ventriculi grampositive Milchsäurebacillen, ein von *R. Schmidt* sogenanntes gastrisches Vegetationsbild. Flagellaten im Stuhlgange, Megastoma und Cercomonas weisen auf mangelhafte Salzsäuresekretion im Magen hin [*Cohnheim*(17)]. Vor allem aber bietet großes praktisches Interesse die von *A. Schmidt*(2) eingeführte Bindegewebsprobe. Dieselbe beruht darauf, daß von den Sekreten des Verdauungskanals wesentlich nur der Magensaft befähigt erscheint, rohes, ungekochtes Bindegewebe aufzulösen. *Adolf Schmidt* gibt daher in seiner Probekost aus diesem Grunde das Fleisch nur halbroh, in leicht überbratenem Zustande. In der Tat sieht man bei den vielen Magenerkrankungen, am ausgesprochensten meist bei der Achylie, zahlreiche Bindegewebsfasern im Stuhle, so daß der letztere wie von einem Filz durchzogen erscheinen kann, und wir stehen nicht an, in dem Symptom ein ausgezeichnetes Alarmsignal zur Achtung auf die Magenfunktion zu erblicken. Doch muß hervorgehoben werden, daß seine Eindeutigkeit keine vollkommene ist. Denn es gibt Achyliker, die unter *Schmidt*scher Probekost keinerlei abnorme Bindegewebsvermehrung im Stuhle zeigen.

Andrerseits sieht man bei manchen Diarrhöen sehr reichliche Bindegewebsreste in den Faeces unter Umständen, die eine Beeinträchtigung der Magenfunktion nur erkennen lassen, wenn man den Tatsachen Gewalt antut. Hierunter rechne ich neben eigenen Erfahrungen auch manche der von *Schütz* beschriebenen Fälle. *Adolf Schmidt*(2), der übrigens selbst sich ähnliche Fragen vorgelegt hat, ist der festen Überzeugung, daß nur der Magen ungekochte kolloide Substanz verdauen könne. Mir scheinen die geschilderten Erfahrungen beim Achyliker, ferner die Tatsache, daß auch bei vorhandener Bindegewebslienterie nicht stets eine Fleischlienterie vorhanden ist, obwohl doch die einzelnen Muskelbündel von bindegewebigen Sarkolemmschläuchen umgeben sind, gebieterisch darauf hinzuweisen, daß auch der Darmkanal eine gewisse Fähigkeit der Lösung genuinen Bindegewebes besitzt, eine Fähigkeit, die eben beim Achyliker vikariierend einzutreten imstande ist, und die andrerseits bei Erkrankungen des Darmes geschwächt sein kann. Wenn schon nach *Schmidts* eigenen Angaben autolytisches Ferment, wie es beim Hängenlassen des Fleisches sich bildet, zur Denaturierung und zur Erschließung des Bindegewebes für die Darmverdauung hinreicht, da wird sich in dem an so mannigfachen bakteriellen und fermentativen Kräften reichen Darmkanal wohl leicht ein gleichwertiger Vorgang finden lassen. Unter kritischer Bewertung bleibt deshalb doch der Wert des Bindegewebssymptomes vollkommen erhalten. Einigermaßen entsprechende Ergebnisse, wie die Bindegewebsprobe, liefert auch die *Sahli*sche Desmoidprobe.

So ist denn die Feststellung der Abhängigkeit vieler Darmleiden von Magenerkrankungen eine gesicherte Errungenschaft des letzten Decenniums. Aber ich möchte auch davor warnen, in der Annahme dieser Abhängigkeit zu weit zu gehen. Unter Zuhilfenahme der Atonien würde man sonst leicht in jedem Darmkatarrhe, in jeder Cholera eine gastrogene Erkrankung sehen.

Da die leider noch so wenig erforschten bakteriellen Ursachen der Darmerkrankungen ja meist den Magen passiert haben müssen, ist cum grano salis jene Annahme ja auch haltbar, immer freilich unter der Berücksichtigung der Tatsache, daß doch auch der gesunde Magen gewiß nicht steril bleibt. Aber man muß sich doch bewußt bleiben, daß die resultierende Enteritis in ganz anderem Maße eine selbständige Erkrankung ist als zum Beispiel die Diarrhöe beim Achyliker. Man darf auch nicht aus dem Auge verlieren, daß Rückwirkungen mancher Darmleiden auf den Magen sicher sind. Experimentell haben zum Beispiel in jüngster Zeit *O. Cohnheim* und *L. Dreyfus* (13) bei Hunden durch Einspritzung von 4% NaCl respektive $MgSO_4$ Hypo- respektive Hyperacidität, Appetitlosigkeit, deutliche Nausea hervorgerufen. Wie häufig ferner die mit Hyperacidität verbundene Obstipation nicht Folge, sondern Ursache der Hyperacidität ist, hat schon *v. Noorden* (14) deutlich hervorgehoben.

Die Therapie soll jedenfalls, wo nur die geringste Andeutung gastrischer Abnormität sich ergibt, diesem Wegweiser folgen. Magenspülungen und die Darreichung von Salzsäure, respektive auch von Alkali werden die Hauptmittel sein. Namentlich die Magenspülungen scheinen bei manchen chronischen Diarrhöen von großem Werte zu sein; das erlaubt aber noch keinen zwingenden Rückschluß auf die gastrogene Natur der Erkrankung, sondern kann durch Reflexvorgänge ebenso bedingt sein wie die Wirkung mancher anderer physikalisch-therapeutischer Prozeduren.

Bei Achylie reicht man 30—50 Tropfen des Acid. mur. dil. in Tee zu den Mahlzeiten. *Leo* (15) legt großen Wert auf die gleichzeitige Darreichung von Pepsin und gibt bis zu einer Dosis von Salzsäure mit Pepsin aa. 1·5 in leicht erwärmtem Tee, respektive 2—3 in Tee aufgelöste Acidolpepsintabletten. In der Kost der Anaciden und Achyliker hat man der schlechten Bindegewebsverdauung Rechnung zu tragen, rohes und halbrohes Fleisch, geräucherten Schinken entfallen zu lassen. Es ist aber hervorzuheben, daß sich die digestive Minderwertigkeit des Achylikers keineswegs auf das rohe Bindegewebe beschränkt, sondern wohl unvorbereitetes Albumin überhaupt betrifft. Denn *Rosenberg* und *Oppenheimer* (16) haben im Reagensglasversuch die Resistenz des genuinen Serumalbumins und des Eierklars gegen die Trypsinverdauung, *Falta* (17) hat am Krankenbette die Minderverwertung genuinen Ovalbumins beim Achyliker bewiesen. Man wird also auch Eierklar, ausgepreßten Fleischsaft, rohe Milch etc. zu meiden haben. Überhaupt darf man mit der Eiweißzufuhr ein vorsichtiges Maß nicht überschreiten. Wegen der fäulniswidrigen Wirkung leisten Perioden von Milch-, Kefir- oder Yoghurternährung ausgezeichnete Dienste, eventuell mit Hinzufügung von Rahm oder Weißbrot und Butter, um den calorischen Bedarf zu decken.

Im übrigen wird das Regime dem des chronischen Darmkatarrhes ähneln.

Über die Erscheinungen, welche der Ausfall des von *Volhard* entdeckten fettspaltenden Ferments des Magens macht, ist nichts bekannt.

sie dürften infolge reichlicher Kompensation seitens Galle und Pankreas auch kaum zutage treten.

Den Abschluß der Galle vom Darm diagnostizieren wir seit alten Zeiten durch das sinnfällige Symptom des Ikterus und des Auftretens von Gallenfarbstoff im Harn. Da Urobilin sich aus dem Bilirubin der Galle bildet, schwindet es natürlich bei völligem Gallenabschluß auch aus dem Darm. Da Gallenfarbstoff sich bekanntlich auch normalerweise in den Faeces nicht findet, könnten wir den direkten Nachweis des Bilirubins nur so führen, daß wir durch ein Abführmittel den Dünndarminhalt durch den Darm durchjagten und in den diarrhoischen Entleerungen auf Gallenfarbstoff prüften. Wir haben aber das nicht nötig, weil das aus dem Bilirubin im Verdauungsschlauch entstehende Urobilin uns einen ausgezeichneten Maßstab liefert und bei völligem Gallenabschluß aus dem Darme ganz schwindet. Für seinen Nachweis bedeutet durch Bequemlichkeit und Zuverlässigkeit sowie insbesondere durch den gleichzeitig erfolgenden Bilirubinnachweis das von *A. Schmidt* (18) angegebene Verfahren einen entschiedenen Fortschritt.

Man bringt etwas von dem mit Wasser angerührten Stuhlgang in eine flache Schale und läßt unter Zusatz konzentrierter wässeriger Sublimatlösung 24 Stunden bedeckt stehen. Urobilinhaltige Teile färben sich rot, bilirubinhaltige grün, acholischer Kot bleibt also unverändert.

Die Ausfallerscheinungen bei Gallenabschluß vom Darm bestehen in starker Verschlechterung der Fettresorption bei nur geringer Beeinträchtigung der Eiweißresorption. Das Fett ist bei unkompliziertem Krankheitsbilde zu 70% und mehr gespalten, mikroskopisch daher vorwiegend in Gestalt von Nadeln, Schollen und Garben, nur zu kleinem Teile als Tropfen sichtbar. Auch bei stärkster Häufung der Fettzufuhr kommt es (anders beim Hunde) nicht zu der Ausscheidung butterförmigen Fetts.

Es ist aber bei alledem zu berücksichtigen, daß bei den anatomisch so nahen Beziehungen des Gallenganges zum Pankreasgang geringfügige Beeinträchtigungen der Abscheidung von Bauchspeichel bei Gallengangserkrankungen, namentlich auch beim Icterus catarrhalis, wahrscheinlich häufiger sind, als man bisher annimmt. Der Nachweis adenoiden schwellbaren Gewebes an der Mündung des Ductus choledochus durch *Eppinger* (19) kann dafür eine Erklärung bieten.

Die diätetische Therapie des Ikterus ist angesichts der Fettstühle immer noch in weitgehendem Maße von der Ausschaltung der Fettkörper in der Nahrung beherrscht. In praxi sieht man aber als Folge dieser Maßnahmen vielfach fürchterliche Abmagerung. Es erscheint mir in jedem Einzelfalle geboten, mit der Fettzufuhr so hoch zu gehen, als es die Appetenz gestattet. Das Plus an Fettausfuhr im Kot ist dann meist nicht so schlimm, als daß es nicht durch die bessere Erhaltung des Körperbestandes reichlich überkompensiert würde. Im übrigen gibt man natürlich reichlich Kohlehydrate und Eiweißkörper in leicht resorbierbarer Form.

Der Gedanke liegt nahe, den Ausfall der Galle durch Zufuhr per os zu decken. Versuche, die in dieser Richtung zuerst *O. Loewi*, später ich selbst auf der *v. Noorden*schen Abteilung mit getrockneter Galle und Galleneiweißverbindungen anstellten, lehrten nur, daß diese Form der Organotherapie derzeit leider noch nicht zu dem gewünschten Ziele führt. Vielleicht erklärt sich das so, daß doch große Mengen von Galle ersetzt

werden müßten, was schon des schlechten Geschmacks der Gallenpräparate wegen untunlich ist.

Die Diagnose des Pankreasabschlusses vom Darm ist seit langem ein Lieblingsproblem zahlreicher Forscher gewesen. Es ist aber nach den Erfahrungen der menschlichen Pathologie sowie des Tierexperiments kein Zweifel, daß ein solcher Abschluß vermöge der ausgleichenden Fähigkeiten des Organismus symptomlos bestehen kann, ohne daß wesentliche Änderungen der Exkremente eintreten. Weit häufiger freilich ist das Gegenteil der Fall, die Faeces werden auffällig voluminös, reich an Fett, reich an Muskelfasern. Als das klinisch wichtigste und sinnfälligste Symptom des Bauchspeichelabschlusses erscheint neben der Vermehrung der Stuhlmasse die Ausscheidung butterförmigen Fetts mit den Stuhlgängen, dasselbe rinnt bei der Defäkation vor oder nach den Faeces aus dem After heraus. Die Erscheinung ist aber abhängig von der Fettmenge der Nahrung, man braucht manchmal 250—300 *g* Fett in der Kost, um sie zu provozieren. Zweimal sah ich schwere Diabetiker die gewöhnliche, sehr fettreiche Diabetikerdiät ohne Resorptionsverlust vertragen und auf die *v. Noorden*sche Haferkost (250 *g* Hafer, 300 *g* Butter) mit typischen Butterstühlen antworten (23). Doch scheint anderen derartigen Fällen diese spezielle Empfindlichkeit gegen die genannte Kostordnung zu fehlen. Die letztere wird aber ebenso wie Sahnedarreichung in den Fällen akuter Pankreaserkrankung, zum Beispiel der Fettnekrose, vorteilhaft verwendet werden können, in denen die Aufnahmefähigkeit für feste Nahrung zu gering ist, um Fettstühle in Erscheinung treten zu lassen, in denen aber doch, wie ich mich mehrmals überzeugte, Störungen der Fettresorption ganz wie bei den chronischen Fällen vorliegen können.

Das butterförmige Fett der bei fettreicher Kost erhaltenen Stühle besteht zu 75% aus Neutralfett, und das beweist mindestens für diese Form der Steatorrhöen, daß entgegen den in letzter Zeit namentlich von *Brugsch* (20) u. a. geäußerten abweichenden Ansichten die alte *Friedrich Müller*sche (21) Meinung zu Recht besteht, der zufolge bei Pankreaserkrankungen die Spaltung des Fetts wesentlich verschlechtert ist. Es ist freilich richtig und sehr merkwürdig, daß wider Erwarten die in der Teilmenge des butterförmig ausgeschiedenen Fetts zweifellos vorhandene Verringerung der Spaltung manchmal im Gesamtresultat sich nicht ausspricht, das heißt wenn man den Stuhlgang getrocknet und extrahiert hat, findet man das Fett des Ätherextraktes zu 70% und mehr, also ganz normal, gespalten. Ich will auf den Grund dieser Erscheinung, die wahrscheinlich auf nachträglicher Fettspaltung während des Eindampfens unter bestimmten Bedingungen beruht, hier nicht näher eingehen und fasse nur zusammen: die Abscheidung butterförmigen Fetts spricht mit voller Sicherheit unter allen Umständen für Bauchspeichelmangel; mit hoher Wahrscheinlichkeit spricht dafür eine Verringerung der Gesamtfettspaltung auf einen Wert von unterhalb 60% bei mittlerer Fettzufuhr. Normale Fettspaltung (70% und mehr) kann freilich nicht gegen das Bestehen einer Pankreasstörung verwertet werden.

Die verringerte Fettspaltung spricht sich im mikroskopischen Bilde in sehr charakteristischer Weise in einer Vermehrung des tröpfchenförmigen Fetts aus, in einem von mir beobachteten Falle von Pankreasfettnekrose

bot der mittelst Darmrohr vor der Laparotomie entnommene Kot unter dem Mikroskop ein Aussehen fast wie Colostrum.

Die Fettverluste bei Pankreasabschluß können enorme sein. *Brugsch* (20), der sich freilich nicht auf Probekost stützt, berechnet für Pankreaserkrankungen durchschnittlich 50—60% und mehr, für einfachen Gallenabschluß 45%, bei Kombination von Bauchspeichel- und Gallenabschluß 80—90%.

Ein zweites, sehr prägnantes Symptom des Pankreasabschlusses ist die Verschlechterung der Eiweiß-, insbesondere der Fleischausnützung bei zugleich nicht diarrhoischem Stuhle. Manchmal sieht man schon mit bloßem Auge die Fleischstückchen, mikroskopisch findet man das Gesichtsfeld übersät mit großen, nur wenig veränderten Bündeln von Muskelfasern.

Dieses mikroskopische Bild der Fleischlienterie ist viel bezeichnender als die im Ausnutzungsversuch nachgewiesene Verschlechterung der Stickstoffausnutzung, welch letzteres Symptom ja auch anderen Darmleiden, meist freilich unter gleichzeitigem Durchfalle eignet.

Außer den besprochenen, für jeden Praktiker leicht zu beurteilenden Kennzeichen des apankreatischen Stuhles zeigt derselbe noch einige die Diagnose fördernde Eigenheiten, deren Feststellung genauerer chemischer Analyse vorbehalten bleibt. Es verhält sich nämlich das dem Fette ja in der Konstitution nahestehende Lecithin analog dem Fette. Es wird bei Ikterus in Fettsäure, Glycerin und Phosphorsäure gespalten und findet sich nur maximal zu ca. 2·8—4·5 *g* pro Tag im Stuhl, während der aus der Phosphorsäure des Ätherextraktes leicht feststellbare Wert bei Pankreaserkrankungen ein 5—6faches Multiplum der genannten Zahl betragen kann [*Deucher* (22), *H. Salomon* (23)]. Ferner ist der Seifengehalt der Pankreasfettstühle vielfach ein auffällig geringer (oft nur 10% und weniger Prozent des Ätherextraktes an Seifen, wenn man der N-Nahrung kein Alkali (Mineralwasser!) hinzufügt). Es beruht diese Eigenschaft auf dem Entfallen des reichlichen Alkali des Pankreassaftes [*Deucher* (22), *Zoja* (24), eigene Erfahrungen].

Soviel von den Dingen, die man dem apankreatischen Stuhle direkt nachweisen kann. Man hat aber auch auf mehr experimentellem Wege die in Frage stehende Anwesenheit von Pankreassaft zu erschließen gesucht, zunächst mit indirekten, zum Teil recht geistvoll erdachten Methoden. *Sahli* (25) füllte Jodoform in mit Formol gehärtete, für den Magensaft resistente Gelatine-, sogenannte Glutoidkapseln. Verspätung respektive Ausbleiben der Jodreaktion im Harn sollte den Defekt an Bauchspeichel anzeigen. Die Schwierigkeit, stets gleichmäßige Härtungsgrade für die Kapseln zu treffen, machte das Verfahren illusorisch. Man kann nach unseren Erfahrungen mit demselben weder aus dem positiven noch auch aus dem negativen Ausfall der Probe einen verläßlichen Schluß machen.

Adolf Schmidt (26) suchte in der Meinung, daß die Kernsubstanz der Zelle nur vom Trypsin des Bauchspeichels verdaut werde, die Lösung der Muskelkerne direkt zu verfolgen. Er verfütterte alkoholgehärtete kleine Würfel aus Muskelfleisch, die er mittelst Stuhlsiebs aus den Faeces wieder herausfischte, färbte und auf das Vorhandensein von Muskelkernen nachsah; vorausgesetzt, daß die Darmpassage nicht abnorm schnell (nicht unter 6 Stunden), noch abnorm langsam (nicht über 30 Stunden) erfolgte, sollte das Erhaltensein von Muskelkernen die Abwesenheit von Pankreassekret bedeuten. Es dürfte aber auch mit diesen Kautelen das Verfahren nicht

eindeutig sein. Es besitzt nämlich auch der Darmsaft eine Nuklease [*Gumlich* und *Araki* (27)], und *Wohlgemut* (28) konnte sich außerdem, allerdings im Gegensatz zu anderen Autoren, von dem Vorhandensein kernlösenden Ferments im Bauchspeichel nicht überzeugen.

Endlich habe ich (29) darauf hingewiesen, daß wirksame organotherapeutische Präparate, wie Pankreatin- respektive Pankreon Rhenania, eine frappante Wirkung bei der Pankreassteatorrhöe, aber auch nur bei dieser, entfalten, derart, daß aus den äußerst auffälligen, in der Menge geradezu elefantenhaften Fettstühlen im Nu eine an Volum und Form fast normale Entleerung sich herstellt. Diese Tatsache läßt sich, wenn sie vorhanden, sehr wohl diagnostisch verwenden; es gibt aber seltene Fälle, die sich refraktär verhalten, wohl weil man noch nicht alle Einzelbedingungen der wirksamsten Form der Verabreichung des Mittels kennen gelernt hat. Die Erfolge, die man auch bei andersartigen Darmerkrankungen gelegentlich mit Pankreon erzielen kann, leiten sich wohl meist aus der Tanninkomponente des Mittels einher und sind nicht entfernt mit den spezifischen zu vergleichen noch zu verwechseln; ich ziehe übrigens das tanninfreie Pankreatin dem Pankreon vor.

Während alle die letztgenannten Verfahren sich indirekter Mittel bedienen, sind *Volhard* (30) sowie *Müller-Schlecht* (31) direkt auf den Trypsinnachweis losgegangen. Ersterer führt in den nüchternen, vorher rein gewaschenen Magen 200 cm^3 Öl ein und hebert nach einer halben Stunde aus. Er findet dann normaliter einen Saft, dessen Trypsingehalt sich mit der *Volhard*schen oder einer anderen Methode nachweisen läßt.

Bequemer ist die Methode von *Müller-Schlecht*, welche das Trypsin im Stuhle aufsuchen. Sie verschaffen sich durch ein Laxans, Kalomel 0·3 mit Purgen 0·5, Dünndarminhalt. Kleine Häufchen des letzteren bringen sie mittelst einer Platinöse auf Platten des bekannten Löfflerserum und halten die letzteren im Brutofen bei einer Temperatur von zirka 55° C, einer Temperatur, welche die Trypsinwirkung nicht schädigt, dagegen das Bakterienwachstum unterbindet. Trypsinhaltiger Stuhl frißt sich in das erstarrte Serum hinein, und an den Stellen der aufgetüpfelten Häufchen entstehen tiefe Dellen. Nach unseren bisherigen Erfahrungen hat sich die Methode als sehr brauchbar erwiesen, sie wird freilich nur den vollkommenen Defekt des Bauchspeichels eindeutig anzeigen.

Für die praktisch wichtigsten Methoden auf dem Gebiet der Pankreasdarmstörungen halte ich derzeit das Fahnden auf butterförmiges Stuhlfett, die Bestimmung der Fettspaltung, die mikroskopische Untersuchung auf Lienterie, die Beachtung der Wirkung der Organotherapie, den Trypsinnachweis nach *Müller-Schlecht*, die *Schmidt*sche Kernprobe.

Endlich kommen einige allgemein klinische Verfahren für die Diagnose in Betracht, die Prüfung auf Glykosurie natürlich, dann die *Löwy*sche Reaktion, auf deren Theorie hier nicht eingegangen zu werden braucht. *O. Loewi* fand, daß der pankreasexstirpierte Hund, der pankreaskranke Diabetiker auf Adrenalininstillation ins Auge eine Erweiterung der Pupille erfahren, welche dem Normalindividuum abgeht. Die Akten über diese Reaktion sind noch offen, doch scheint sie sich bei den verschiedenartigsten Reizzuständen im Sympathicusgebiet zu finden. Ebenso scheint die *Cammidge*sche (32) Reaktion des Urins recht unsicher zu sein und nicht entfernt das zu halten, was sich englische Chirurgen, insbesonders *Mayo*

Robson, von ihr versprachen. *Allimprandi* fand sie auf der *v. Noorden*schen Klinik in zirka der Hälfte der Fälle mit Magendarmstörungen positiv.

Wichtig ist, daß die Indicanreaktion des Harns sowie dessen Ätherschwefelsäuregehalt meist gering sind.

Die Krankheitszustände, denen gegenüber die Differentialdiagnose der Pankreaserkrankungen Schwierigkeiten machen kann, sind solche Störungen, welche ebenfalls mit starkem Fett- oder Fleischverlust in den Faeces einhergehen. Es sind das besonders Darmkatarrhe mit besonderer Beteiligung des Dünndarms, chronisch-ulcerative Prozesse des Darms und schwere Erkrankungen im Bereich des aufsaugenden Apparates (Tabes mesaraica). Meist wird man unter Benutzung der oben besprochenen Anhaltspunkte imstande sein, das richtige zu treffen, der Dünndarmkatarrh wird überdies durch Beimengung von kleinfetzigem Schleim und Galle gekennzeichnet sein. Schwierig wird natürlich die Situation, wenn der Pankreasabschluß sekundär zum Katarrh geführt hat, doch ist das erfahrungsgemäß recht selten, und man lasse sich beim Vorhandensein diarrhoischer Faeces nicht zu leicht auf die Diagnose von Pankreasstörungen ein.

Die Krankheitszustände im Pankreas selbst sind hauptsächlich Carcinome und interstitielle Cirrhosen, ferner Erkrankungen des Gallengangsystems, die auf den Ductus Wirsungianus einen Druck ausüben.

Die Therapie der pankreatischen Verdauungsstörungen ist sehr befruchtet worden durch die Erfahrung [*v. Noorden* (33)], daß es gelingt, durch Verfütterung von rohem Pankreas den fehlenden Bauchspeichel in hohem Grade zu ersetzen. Die Unannehmlichkeit, täglich frische feingehackte Drüsen, mit Salz und Pfeffer bestreut, frühstücken zu müssen, ist den Kranken erspart durch den Fortschritt der chemischen Technik. Freilich habe ich (34) von den zahlreichen Pankreatinpräparaten des Handels nur eines, nämlich das Pankreatin der Aktiengesellschaft Rhenania-Aachen, wirksam befunden, dieses allerdings in hohem Maße. Die Firma hat aus theoretischen Überlegungen, in der Meinung, daß der Magensaft das Pankreatin schädige, dasselbe in einer Verbindung mit Tannin als Pankreon in den Handel gebracht. Ich selbst bevorzuge das überdies billigere Pankreatin Rhenania, da es den Magen ungeschädigt passiert, und weil mir die Spaltung des Pankreon in dem verdauungsschwächeren Darme nicht immer garantiert erscheint. Wir geben 3—4mal 1 *g* Pankreatin, unter Umständen auch mehr, oder 4—8 *g* Pankreon und geben gleichzeitig um des entfallenden Alkalis des Pankreassaftes willen etwa 10 *g* Natron oder kohlensauren Kalk pro Tag [*Siegel* und *Glässner* (35), *v. Noorden* (36)]. In der Zufuhr des Fetts gehen wir an die Grenze heran, die noch gangbar ist, ohne Butterstühle auszulösen und überschreiten sie unter dem Schutze des Pankreatins lieber einmal nach oben, als daß wir zu tief darunter blieben, bevorzugen freilich in allererster Linie, soweit kein Diabetes besteht, die Kohlehydrate, deren Resorption bei Pankreaserkrankungen keine wesentliche Störung erfährt, und geben einen erheblichen Teil der Eiweißmenge in Form leicht und schon im Magen aufschließbarer Nährpräparate, wie Sanatogen, Plasmon, Nutrose (82). In diesen für die Ernährungstherapie allerschwierigsten Fällen handelt es sich freilich oft um ein Probieren, und auch eine fett- und kohlehydratarme, aber eiweißreiche Kost ist bei manchen Kranken am Platze.

Meine Herren, wir haben uns bis jetzt beschäftigt mit den Ausfallerscheinungen, welche durch die organisch bedingten Störungen im Zufluß der Verdauungssekrete hervorgerufen werden. Die Sachlage ist natürlich ganz entsprechend, wenn es sich um eine der mangels nachweisbaren anatomischen Hintergrundes sogenannten funktionellen Störungen handelt, die wir jetzt einer Besprechung unterziehen müssen.

Die funktionellen Störungen der Magensekretion sind in der Gestalt gewisser Formen der Anacidität und Hyperacidität bekannt. Über derartige Beeinträchtigungen der Gallenabsonderungen wissen wir noch nichts. Sie mögen wohl vorkommen und werden namentlich von den Engländern als Biliousness namhaft gemacht, aber erwiesen sind sie nicht. *Adolf Schmidt* (37) nimmt auch funktionelle Störungen in der Absonderung des Bauchspeichels an, auch ich glaube Ähnliches gesehen zu haben, halte aber den Beweis aus dem vorliegenden Material nicht für ganz sicher erbracht.

Hohes Interesse hat im letzten Decennium eine Form der Darmerkrankung hervorgerufen, deren Beschreibung wir, wie so vieles auf diesem Gebiete, *A. Schmidt* (38) verdanken, und die er auf eine funktionell bedingte Minderabsonderung von Dünndarmsaft zurückführt, die sogenannte intestinale Gärungsdyspepsie. Daß dieses Leiden in der Tat ein funktionelles und nicht etwa durch einen Dünndarmkatarrh bedingtes sei, folgt aus dem Fehlen von Schleim, von Gallenfarbstoff, von stark angedauten Zellen, den gewöhnlichen Kriterien des Dünndarmkatarrhs wie auch aus der Alleinbeteiligung der Stärke an der Verschlechterung der Ausnutzung. Das Krankheitsbild hat etwas Charakteristisches gerade durch eine gewisse Verwaschenheit des subjektiven Symptomenbildes. Die Patienten fühlen sich in ihrem Unterleib nicht gerade krank und auch nicht gesund, es besteht Unbehagen, Kollern, Blähungsgefühl, manchmal Appetitlosigkeit, leichte Druckempfindlichkeit des Leibes. Die Stuhlgänge wechseln meist in der Beschaffenheit, sind meist geformt bis dickbreiig, gelegentlich kommt ein dünnbreiiger dazwischen. Die Reaktion der Faeces ist sauer, die Farbe hell, sie sind schaumig und riechen manchmal ausgesprochen sauer; bei mikroskopischer Untersuchung zeigt die Jodprobe reichlich Stärkereste namentlich in den Kartoffelzellen, sowie eine blaugefärbte Mikrobenflora, gewöhnlich lange leptothrixartige Fäden und hefezellenähnliche „Klostridien“. Die genaue chemische Bestimmung der Nahrungsverluste ergibt den Kohlehydratgehalt der Stühle auf etwa das Doppelte vermehrt, d. h. die Ausscheidung bei Probekost steigt von zirka 0·5—1·0 auf zirka 1·0—2·0 oder von zirka $^1/_4$—$^1/_2$% der Einfuhr auf $^1/_2$—1%.

Zum Nachweis der Störung legte *Schmidt* bekanntlich viel Wert auf die sogenannte Gärungsprobe. Ein zirka walnußgroßes Stück des bei Probekost entleerten Kotes wird mit Wasser verrührt und 24 Stunden der Brüttemperatur in einem der Gärungsröhrchen nach *Schmidt*, *Münzer* (39) oder *Delug* (39) ausgesetzt. Wenn die Menge des gebildeten Gases eine bestimmte, empirisch festgelegte Grenze übersteigt, wenn dabei die Reaktion des Stuhles saurer, die Farbe heller wird, ein Geruch nach Buttersäure entsteht, so ist nach *Schmidt* die Frühgärung vorhanden, welche der intestinalen Gärungsdyspepsie eignet. Sie ist nicht zu verwechseln mit der Spätgärung, welche nach längerem Stehen im Brutofen eintritt und mit alkalischer Reaktion, dunklerer Färbung und Gestank der Faeces

einhergeht und namentlich bei stärkerer Beeinträchtigung der Eiweißverdauung sich findet. Ohne Zweifel kann die Gärungsprobe, wenn sie bei wiederholter Prüfung konstant vorhanden ist, einen sehr sinnfälligen Hinweis auf die Möglichkeit einer Ausnützungsstörung für Kohlehydrate bilden. Aber man wird die Bedeutung dieses Hinweises nicht überschätzen, wenn man bedenkt, aus wie minimal wenig Stärke eine unverhältnismäßig große Menge Gas gebildet werden kann, wie weit das Verfahren seiner ganzen Anlage nach von einem quantitativen entfernt ist, wie unberechenbar die Faktoren sind, die, abgesehen von dem Stärkegehalt der Faeces, für den Endeffekt, die Gasbildung, in Betracht kommen. So erkennen wir mit *Ewald* (40) und *E. Meyer* (41) dem mikroskopischen Stärkebefund mit der charakteristischen granulosehaltigen, durch Jod gebläuten Flora die ausschlaggebendere Bedeutung zu, abgesehen natürlich von der zeitraubenderen Ausnützungsbestimmung. Jedenfalls sind wir der Meinung, daß auch ohne die übrigens verwendbare Gärungsreaktion das Krankheitsbild in der reinen, von *Schmidt* gezeichneten Form genügend pathognomonische Züge hat. Seine Abgrenzung wird begünstigt durch die Erfahrung, daß die Stärkeausnützung bei den chronischen Darmkatarrhen, selbst bei Pankreaserkrankungen in der Regel nur sehr wenig leidet, dagegen wird seine Abgrenzung erschwert durch die Geringfügigkeit der absoluten Zahlen, über welche der Stärkegehalt des Kotes auch bei der Gärungsdyspepsie nicht hinauskommt. Ferner finden sich zu Dünndarmkatarrhen, bei denen auch die Eiweiß- und Fettausnützung leidet, alle möglichen Übergänge, Übergänge, die durch den gärenden und sicher für die Schleimhaut nicht indifferenten Darminhalt hervorgerufen sein mögen, aber das uranfängliche Krankheitsbild zu verwischen geeignet sind.

Die Therapie dieser erst kürzlich unserem Einblick eröffneten Zustände ist naturgemäß noch jung und verfügt nicht über gesicherte Erfahrungen. Es bieten sich zwei Wege, einmal die Darbietung diastatischen Ferments, der Diastase, wie sie von der Heilmittelindustrie in Form der „Takadiastase“ und anderer Präparate in den Handel gebracht und z. B. von *Einhorn* (42) sehr gerühmt wird, ferner aber die Weglassung der Kohlehydrate aus der Kost. So rationell dieser letztere Weg der funktionellen Therapie nun auch erscheint, und so ermutigend die Erfahrungen *E. Meyers* (43) und *Schmidts* (44) mit einem derartigen Vorgehen zu sein scheinen, so kann ich doch das Bedenken nicht unterdrücken, ob es technisch leicht sein wird, bei einem Leiden, das wie *A. Schmidt* selbst hervorhebt, zu manchen gastrischen Zügen, Appetitlosigkeit, belegter Zunge etc. neigt, die an sich nicht sehr bekömmliche Diabetikerkost (Minus grünem Gemüse!) darzureichen. Immerhin handelt es sich ja nur um eine Fleischfetternährung von kurz begrenzter Dauer, an die man alsbald nach dem Verschwinden der Gärung ein vorsichtiges Vorgehen mit Kohlehydrat bestaufgeschlossener Form Rohrzucker, Milch, Zwieback, gut verkochtem Reis, Grieß, dextrinierten Mehlen wie den üblichen Kindermehlen, Hygiama etc. anschließen wird. Kartoffel und Gemüse werden längere Zeit zu meiden sein.

Ob die Deutung, die *Schmidt* der intestinalen Gärungsdyspepsie gibt, als einer funktionell bedingten Minderabsonderung von Darmsaft das Richtige trifft, läßt sich nicht völlig sicher entscheiden. Die Möglichkeit, daß der Symptomenkomplex durch eine primäre Beschleunigung der Dünn-

darmperistaltik, oder auch noch auf andere Weise, durch eine Störung der Tätigkeit des diastatischen Ferments zustande käme, kann wohl nicht völlig in Abrede gestellt werden.

Neben dieser der Gärungsdyspepsie supponierten Hyposekretion haben wir nun auch Hypersekretionen kennen gelernt, die sich freilich nicht im Dünndarm, sondern in tiefer liegenden Darmpartien abspielen. Ich rechne hierhin die unabhängig von den Stuhlgängen erfolgende Entleerung dünnwässeriger oder schleimiger Flüssigkeit, in Fällen, wie sie von *Karo, Richartz, Geissler, Muskat*(45) beschrieben wurden, und wie ich sie auch sah. Meist scheint in der Pathologie dieses Zustands die allgemeine Nervosität eine Rolle zu spielen. Hierhin gehört auch die als Colica mucosa oder Myxoneurosis *(Ewald)* bekannte Affektion, die durch ihr umschriebenes Krankheitsbild, Koliken mit Abgang frischglasigen oder eingedickt-lederartigen, bandförmigen Schleims sich scharf heraushebt.

Was die Fortschritte in der Therapie dieser Zustände anlangt, so halte ich es für eines der größten therapeutischen Verdienste *v. Noordens*(46), gezeigt zu haben, nicht bloß, eine wie wenig schonende Kost ein anscheinend im Stadium der höchsten Reizung sich befindender Darm verträgt, sondern, wie er sogar durch die Grobkost auf dem kürzesten Wege der Heilung zugeführt wird. Man kann sich die frappante Wirkung der an Schrotbrot, Gemüsen, Schalenkompotts etc., kurz an Cellulose in jeder Form reichen Nahrung wohl so vorstellen, daß einmal die mit der Neurose meist einhergehende Obstipation günstig beeinflußt wird, dann aber auch daß der Darm, meist durch eine lange Schonungsdiät gelangweilt, etwas „in die Hand bekommt“, daß eine Art Massage der Darmwand stattfindet und daß so gewisse, von ihr ausgehende abnorme Reflexbeziehungen in dem Sinne günstig beeinflußt werden, wie es kürzlich *Goldscheider*(47) ausgesprochen hat. Auf die Einzelheiten der Grobkost hier einzugehen, würde um so eher zu weit führen, als wir ihr bei der Obstipation wieder begegnen.

Funktionelle Störungen der Resorption kommen ebenfalls vor und betreffen hauptsächlich das Fett. Sie kommen bei schweren Anämien und anderen kachektischen Zuständen vor, doch habe ich (48) sie auch bei Leuten beschrieben, bei denen außer einer gewissen Nervosität kein Krankheitszustand sich nachweisen ließ. Auch der Darm mancher Basedowkranken (49) wird bei höherer Fettzufuhr verhältnismäßig früh gegen Fett insufficient, ohne daß sich etwa eine Störung der Bauchspeichelabsonderung nachweisen ließe. Die Diagnose der genannten Zustände muß per exclusionem gestellt werden, indem die Untersuchung Anhaltspunkte für sekretorische, motorische, oder, klinisch ausgedrückt, für katarrhalische oder geschwürige Störungen vermissen läßt. Die Therapie kann durch Beschränkung des Fettes der Nahrung viel nützen.

Funktionelle Störungen der Motilität im Sinne einer beschleunigten Darmbewegung können wir sehen in der von *Kußmaul* beschriebenen, leicht durch Auskultation des Abdomens zu erschließenden „peristaltischen Unruhe“: Vielleicht kommen manche Fälle von Gärungsdyspepsie und von Basedowdiarrhöen hinzu. Im ganzen aber finden sich reine Beschleunigungen der Darmbewegung selten allein vor, meist gesellen sich Resorptionsstörungen und Sekretionsstörungen hinzu, und wir haben dann das Bild der nervösen Diarrhöe vor uns. Wir können nicht sagen, daß uns die letzten Jahre in der Sicherung der Diagnose dieser Affektionen wesent-

lich weiter gebracht hätten, und wir sind immer noch hauptsächlich auf die Einschätzung des nervösen Allgemeinzustandes angewiesen. Die Sachlage wird noch dadurch erschwert, daß sich bei längerem Bestehen nervöser Diarrhöen leicht katarrhalische Reizungen des Darmes hinzugesellen. Rein klinisch kann man wohl sagen, daß mit diesem Einsetzen des katarrhalischen Zustandes die Diarrhöen einen kontinuierlicheren, weniger launenhaften und bizarren Charakter annehmen, als er den nervösen Durchfällen eigen ist. Methodisch sind zur Beurteilung des Zustandes den altbekannten Kriterien des Gehaltes der Stühle an Schleim, Zellen, Nahrungsbestandteilen vielleicht zwei Methoden als Unterstützungsmittel hinzugefügt worden, die Untersuchung auf Albumin nach *Schloessmann* (50) und die von mir (51) angewandte Bestimmung des von der Darmwand abgeschiedenen Stickstoffes nach der von *Ury* (52) oder mir eingeschlagenen Methode. Wir werden aber, um Wiederholungen vorzubeugen, diese Dinge besser nachher bei der diagnostischen Abgrenzung des Darmkatarrhs besprechen.

Die Therapie der nervösen Diarrhöen wird anfangs nach den Gesetzen der Darmschonung vorgehen, sich aber bald der in letzter Zeit vielfach, besonders aber von *v. Noorden* betonten Erfahrung erinnern, daß sich vielfach nervöse Därme bei einer anspruchsvolleren Kost besser befinden als bei einer blanden. Freilich darf man in diesen Fällen nicht zu schroff vorgehen. Wenn unter geeigneten Allgemeinprozeduren, Zuspruch und einer Schonungsdiät die Stuhlgänge sich einigermaßen konsolidiert haben, gehen wir am liebsten mit ganz kleinen Mengen Schrotbrot oder Grahambrot — etwa nur 10—20 *g*, das heißt kleinen Stückchen über den Tag verteilt, und etwa alle 3 Tage um 10—20 *g* steigend — zu gröberer Kost über; wenn Mengen von etwa 150 *g* Brot erreicht sind, beginnen wir mit Obst oder Gemüse respektive den angeblich unbekömmlichen Speisen, Butter etc., immer von ganz kleinen Quanten aufsteigend.

Diejenige Form der funktionellen Störung, welche mit Verminderung der Motilität einhergeht, ist als Obstipation bekannt und macht diagnostisch keine Schwierigkeiten. Ätiologisch hat man sie bis vor kurzem auf eine primäre, sei es nervös, sei es muskulär bedingte Schwäche der Dickdarmmuskulatur zurückgeführt. Es sind aber letzthin von *Strassburger*, *Schmidt* und *Lohrisch* (53) in dies Gebiet bemerkenswerte neue Gesichtspunkte hineingetragen worden. *Strassburger* fand die Bakterienmenge in den Stühlen Obstipierter nur etwa zwei Drittel so groß als in denen Gesunder. Er nahm daher, ausgehend von mikroskopischen Beobachtungen *Schmidts*, an, daß bei den Kranken die Nahrung im Dünndarme bereits so gut ausgenutzt werde, daß die wesentlich ja im Dickdarm stationierte Bakterienflora des Darms nicht das nötige Nährmaterial vorfinde, an Zahl und daher auch an ihren für die Peristaltik wichtigen Umsetzungsprodukten verarme. Es wurde denn auch von *Lohrisch* bei Ausnutzungsversuchen unter Probekost eine auffällige Geringwertigkeit des Kotes Obstipierter an Nahrungsbestandteilen festgestellt. Es verhielt sich bei Obstipierten die Trockensubstanz des Kotes dreier Tage im Verhältnis zu den Werten Gesunder wie 33·9 : 59·3, N = 1·55 : 2·98, Fett = 8·36 : 13·78, Kohlehydrat = = 1·1 : 1·39, Cellulose = 0·019 : 0·083, Calorienwert = 170·2 : 266·1.

Ist nun die Verbesserung der Resorption bei der Verstopfung wirklich das primäre Moment? *Lohrisch* suchte das folgendermaßen zu ent-

scheiden: Wenn er die Verstopfung durch Opium erzeugte, so wurden die Stühle zwar ebenfalls durch starke Wasserresorption sehr eingedickt, der Gehalt an Trockensubstanz aber wie an Nahrungsresten blieb in der Höhe des normalen Befundes. *Moritz* hat gegen die letztere Versuchsanordnung den Einwand erhoben, daß neben der motorischen auch die resorptive Fähigkeit des Darmes durch die Opiumdarreichung gelitten haben könne. Auch sonst sind die originellen Auffassungen der genannten Autoren nicht ohne Widerspruch geblieben [*Moritz, v. Noorden* (54)], *Pletnew* (55) machte auf die erheblichen individuellen Schwankungen in der Abscheidung der Verdauungssekrete aufmerksam, wie sie sich an den Koten der bekannten Hungerer in den Versuchen von *Müller, Zuntz, Lehmann, Senator* aussprechen, und sucht in wohl unzutreffender Weise den Grund für die geringen Kotwerte Obstipierter in einer Minderabsonderung von Darmsekreten.

Ich glaube, daß für eine Anzahl von Krankheitsfällen die Deutung von *Schmidt* und *Lohrisch* viel für sich hat, sie ist aber schwer exakt zu beweisen, und trifft sicher nur für eine beschränkte Anzahl von Fällen zu.

Um den Kot bei der Verstopfung massenhafter und wasserreicher zu machen, hat *Adolf Schmidt* (56) die Darreichung einer für die Verdauungssäfte unangreifbaren und sehr quellungsfähigen Substanz, des Agar-Agar, empfohlen. Da die gequollene Masse trotz ihres Volumens den Darm nicht genügend reizte, um die Austreibung des Kotes zu garantieren, setzte *Schmidt* 10—25% wässerigen Cascaraextrakts zu, eine nur sehr kleine Dosis. Die Substanz, als Regulin im Handel, wird in Mengen von 1 Teelöffel bis 2 Eßlöffel pro Tag in Apfelmus oder anderem Kompott genommen und hat vielfach Anklang gefunden. Es dürfte aber das Bedürfnis nach einem derartigen Mittel nicht eben ein großes genannt werden können *Schmidt* ist ja zu der Empfehlung des Regulins in dem Gedankengang gekommen, daß bei der habituellen Obstipation selbst die Cellulose zu gut verdaut werde, und daß es daher oft nicht gelinge, dem Kot die gewünschte Masse und Konsistenz zu geben. Es gelingt aber, wenn man die in der Speisekarte schlummernden Gelegenheiten zweckmäßig benutzt und genügend häuft, fast ausnahmslos, auf rein diätetischem Wege regelmäßige, massenhafte und weiche Entleerungen zu erzielen. Ein Hauptbestandteil dieser in ihrem Wesen ja schon den Naturvölkern eigenen, zu diätetischen Zwecken namentlich von *v. Noorden, Boas, Ewald, Westfalen* (57) u. a. ausgebauten Grobkost ist ein geeignetes Schrotbrot, das heißt ein aus nur grob zerkleinertem Brote gebackenes Brot, als welches sich aber keineswegs jedes gewöhnliche Schwarzbrot eignet. Wenn man sich erinnert, daß *Rubner* (58) in seinen Ausnutzungsversuchen 1500 *g* Brot gab, wird man es für kein Kunststück halten, 300 *g* beizubringen. Wenn man auf die Gesamtmenge des Konsums genügend achtet, hat man es kaum nötig, das Brot, wie es *Barany, Blümel* und *Ulrici* (59) mit bestem Erfolg taten, durch Zusatz besonders schwer angreifbarer Substanzen, wie Cellulose, feinster Buchenholzspäne, noch unverdaulicher zu machen. Daß man daneben reichlich Obst, gequollene Pflaumen, Datteln, Feigen, grüne Gemüse, besonders Karotten, Sauerkraut, Kartoffel reicht, brauche ich kaum hervorzuheben.

Den großen Vorteil eines derartigen Verfahrens gegenüber jedem Abführmittel sehe ich besonders auch in dem für den nervösen Kranken

so sehr hebenden Bewußtsein, natürliche Entleerungen zu haben, ein Bewußtsein, das selbst bei noch so geringen Dosen von Laxantien, wie im Regulin enthalten, fehlt.

Für die nicht seltenen Krankheitszustände, in denen die Darreichung einer Grobkost untunlich erscheint, haben wir neben den altbewährten im Exodin und Purgen milde und doch wirksame Ekkoprotika kennen gelernt.

Manche, z. B. *Albu* (84), bevorzugen bei der sogenannten spastischen Obstipation eine Kost, die Cellulose nur in feiner verteilter Form, z. B. entschalten Compots, passierten Gemüsen etc., enthält. Eine allgemeine Regel kann ich darin nicht sehen. Es muß wohl von Fall zu Fall entschieden werden.

Eine besondere Erwähnung verdienen die meist bei gleichzeitiger Obstipation einhergehenden Zustände starker Gasblähung des Abdomens. Die Ätiologie des Meteorismus ist wohl eine sehr komplexe. Manchmal mag, wie *A. Schmidt* meint, verschlechterte Gasresorption die Hauptschuld tragen, manchmal auch vermehrte Gasbildung, manchmal ein Übermaß verschluckter Luft. Oft ist auch die Tympanie eine mehr subjektive, indem bei vermehrter Reizbarkeit des Nervensystems eine selbst an sich normale Blähung unangenehm empfunden wird. Auch gibt es Individuen, alte Matadoren des Meteorismus, welche imstande sind, ihren Meteorismus gewissermaßen künstlich zu machen, indem sie das Zwerchfell in Inspirationsstellung feststellen und rein costal atmen, wobei sie das Abdomen kugelförmig vordrücken — Dinge, die auf dem Röntgenschirm sehr anschaulich nachzuweisen sind.

Bei den gewöhnlichen Formen des Meteorismus sind wir nach wie vor auf die alten Mittel, Fencheltee, Kohlepräparate, Laxantien angewiesen. Anders bei dem durch lokalen Krampf oder durch Lähmung bedingten Meteorismus. Seit der neuerlichen Empfehlung von *Batsch* (60) hat sich das Atropin in hoher Dosis, 2—3 *mg* subkutan, in der Hand vieler Beobachter bewährt. Zwar wird gewiß die übergroße Mehrzahl der Fälle vor ein chirurgisches Forum ressortieren, doch kann man oft genug, wo Operation nicht in Frage kommt, von dem Mittel vorteilhaften Gebrauch machen. Über das Zustandekommen der Wirkung können wir die Vermutung haben, daß es sich um Lösung eines Darmkrampfes handelt.

Endlich hat *v. Noorden* (61) in die Therapie des Meteorismus ein aus der Tierarzneikunde bereits vorteilhaft bekanntes Mittel, das Physostygmin, eingeführt. Es teilt mit dem Atropin den Vorteil subcutaner Darreichbarkeit ($^1/_2$—$^3/_4$ — 1 *mg*). Man verwendet es daher vorteilhaft, wo Erbrechen die Verabreichung von Laxantien per os hindert, und wo es auf besonders rasche Wirkung ankommt. Dabei äußert sich die letztere weniger in Anregung der Peristaltik als in tetanischer Kontraktur des Darms, wobei in erster Linie Flatus, erst in zweiter Faeces abgehen. Die mit gewissem Grade peritonealer Reizung einhergehenden Erschlaffungszustände des Darms, die Tympanie im Verlauf des Typhus, die postoperative Darmatonie sind das hauptsächliche Wirkungsfeld des für diese Fälle geradezu souveränen Mittels. Man kann es aber gelegentlich bei dem gewöhnlichen Meteorismus vorteilhaft verwenden.

Es erübrigt nunmehr noch, die katarrhalischen und geschwürigen Erkrankungen des Darms einer Betrachtung auf den Fortschritt unseres Wissens zu unterziehen.

Die bakteriologische Erkenntnis ist bei den Darmkrankheiten immer noch eine sehr geringe. Es liegt das einmal wohl daran, daß die Darmerkrankung als Folge weiterbestehen kann, wenn die ursächlichen Bakterien längst den Verteidigungsmitteln des Organismus erlegen sind. So erhielt *Schütz* (83) nach Einführung von Vibrio Metschnikoff in den Darmkanal Diarrhöen, obwohl die Vibrionen bereits im Dünndarm abgetötet wurden und in den Stühlen nicht nachweisbar waren. Es liegt das zweitens an dem Mangel geeigneter Methoden. Immerhin haben die allgemeinen Fortschritte der Bakteriologie befruchtend auch auf dieses spezielle Gebiet zurückgewirkt. Vermittelst der Agglutinationsreaktion des Blutserums erkennen wir Typhus, Paratyphus, *Kruse*sche oder *Flexner*sche Form der Dysenterie, Pseudodysenterie. Die bakteriologische Untersuchung des Blutes kann die richtige Deutung von Pneumokokken-, Streptokokken- etc. -Enteriten bringen, zumal wenn man die Keime nicht bloß im Blute, sondern auch in den Entleerungen nachweist. Die Einführung der auf die biologischen Fähigkeiten der Bakterien abgestuften Nährböden, insbesondere des Lackmus-Nutroseagar *(Conrad-Drigalsky)*, der Fuchsinnährböden nach *Endo*, des Neutralrotagar, des Lackmus-Mannitagar etc. hat die Züchtung und Identifizierung pathogener Keime aus den Faeces sehr erleichtert. Vieles ist auf diesem Felde von dem weiteren Ausbau der Methoden zu erhoffen, doch verspricht schon die regelmäßigere Anwendung der bereits bekannten manchen Fortschritt unseres Wissens. Derzeit geht man etwa so vor, daß man Ausstrichpräparat und hängenden Tropfen untersucht, daß man dann auf Lackmus-Nutroseagar und Endoplatten ausstreicht. Auf diese Weise werden durch charakteristisches Wachstum Erreger aus der Gruppe Typhus, Ruhr, Paratyphus, von dem seltenen Bacillus faecalis alkaligenes abgesehen, bereits abgegrenzt. Agarplatten, die man ebenfalls anlegt und nach den üblichen Verfahren, Klatschpräparate etc., untersucht, sind in der Regel weniger charakteristisch, dagegen profitiert man auf den Gelatineplatten von der Tatsache, daß die gewöhnlichen Kotbakterien die Gelatine nicht verflüssigen. So heben sich gerade pathogene Arten, manche choleraähnliche Vibrionenarten [*Fischer, Gottschlich* (62)], Proteusarten und andere durch Verflüssigung der Gelatine ab. Vielleicht wird man auch vom Tierversuch in erhöhtem Maße Gebrauch machen können, weniger durch Injektion der Faeces als durch Verfütterung. Zum Beispiel kann man die Paratyphusarten, Bacillus enteritidis Gärtner, leicht in Mäusen identifizieren, die Scheiben mit den Faeces bestrichenen Brotes zu fressen erhalten.

Für die Bestimmung der Gesamtbakterienmenge hat *Straßburger* (63) ein auf Abzentrifugieren und Wägung der Keime beruhendes Verfahren eingeführt, das in seiner Hand bereits wertvolle Resultate gegeben, aber noch wenig Anwendung gefunden hat. Trotzdem es gewiß von Genauigkeit weit entfernt ist, könnte es am Platze sein in Fällen, wie den von *Schütz (64)* beschriebenen, in denen eine Vermehrung der Gesamtbakterienmenge vorhanden gewesen zu sein scheint.

Wenn wir uns nun fragen, was mit den geschilderten Methoden für die ätiologische Betrachtung der Darmkrankheiten im letzten Lustrum ge-

wonnen wurde, so ist das neben der schon erwähnten Abgrenzung des gastrischen Vegetationsbildes der Faeces, neben der besseren Diagnose des Typhus und der Ruhr etc. namentlich die Erkennung mancher akuten Darmkatarrhe als Paratyphusinfektionen. Auch hier waren vielfach die Erreger zwar nicht im Darm, wohl aber in den infizierten Lebensmitteln, meist Wurst, nachweisbar. Es können auch chronische, Jahrzehnte dauernde Darmkatarrhe durch Bacillen der Paratyphusgruppe, wie ich es selbst sah, hervorgerufen werden.

Es hat sich gezeigt, daß die Darmerkrankungen infolge verdorbener Lebensmittel viel häufiger auf Infektion beruhen, als man früher zugunsten der Auffassung als Intoxikation annahm, denn die Erreger aus der Paratyphusgruppe sind gegen Erhitzen verhältnismäßig widerstandsfähig (65).

Die weit selteneren, durch den *van Ermenghem*schen Bacillus botulinus verursachten Fälle von Nahrungsmittelvergiftung sind bakteriologisch viel schwieriger zu diagnostizieren, man wird auf sie durch ihr wohlausgeprägtes klinisches Bild (Augenmuskellähmungen, Schlucklähmungen, Erytheme) aufmerksam.

Wahrscheinlich sind auch die in den letzten Jahren häufig beobachteten Proteusinfektionen des Darms durch verdorbene Lebensmittel verursacht.

Daß auch, abgesehen von der Cholera asiatica, Vibrionenerkrankungen des Darms eine Rolle spielen, darf man nach den Beobachtungen von *Fischer* (62) und von *Gottschlich* (62) als sicher annehmen. Sicher hat auch die namentlich bei schweren Darmerkrankungen üppig vorhandene Spirochäten- und Spirillenflora des Darms ihre wichtige Bedeutung, doch versagen hier Züchtungsversuche bekanntlich ganz.

Diplokokken sind als Erreger der sogenannten Sprue, einer tropischen Enteritis, beschrieben worden. Die Tatsache scheint deshalb bemerkenswert, weil die Erkrankung, worauf zum Beispiel *Richartz* (66) aufmerksam macht und ich selbst bestätigen kann, sporadisch auch in unseren Breiten vorkommt. Das Symptomenbild ist durch chronische Durchfälle, Auftreten eines in Schüben recidivierenden Bläschenexanthems an Zunge, Mundschleimhaut und Lippen, Neigung zur Blutdissolution gekennzeichnet.

Endlich ist uns bakteriologisch und klinisch ein Krankheitsbild neu erschlossen worden, die Colitis chronica gravis, bakteriologisch freilich nur in negativem Sinne, insofern wir erfahren haben, daß es mit den gewöhnlichen Erregern schwerer Dickdarmerkrankungen, den Dysenterieamöben und -bacillen, nichts zu tun hat. Klinisch ist dieses Leiden außer durch den Mangel aller spezifischen Reaktionen im Blutserum sowie den Mangel spezifisch-bakteriologischen Stuhlbefunds, hauptsächlich gekennzeichnet durch den typischen Beginn mit einem kurzdauernden Anfall von eitrig-blutigen Stühlen, Tenesmus. Dann folgt ein Intervall fast völligen Wohlbefindens oft von monatelanger Dauer, und an dieses Intervall schließt sich dann die unter dem Bilde der Dysenterie verlaufende, meist auch dann noch mit Remissionen und Exacerbationen einhergehende Krankheit. Fieber, Gelenkschwellungen, Erytheme sind gewöhnliche Begleiterscheinungen (67).

Direkt in Abrede gestellt wird eine spezifische bakterielle Ursache neuerdings bei der Cholera infantum, deren Diarrhöen *Finkelstein* (68) nur als ein Teilsymptom einer intermediären Stoffwechselerkrankung auffaßt.

Seine Beweise freilich sind nicht ganz zwingend, aber doch in hohem Maße beachtenswert.

Wenn wir nach diesem Exkurs in die Bakteriologie uns nunmehr den chemischen und mikroskopischen Kriterien der Darmkatarrhe zuwenden, so müssen wir sagen: Die Grundlagen sind dieselben geblieben, wie sie uns durch *Nothnagel, Ewald, Boas* und andere übermittelt wurden. Wir legen noch den Hauptnachdruck auf die genaue makroskopische und mikroskopische Durchmusterung der Faeces und berücksichtigen besonders den Gehalt an Schleim, sei es, daß er gallenfarbstofffrei in größeren Stücken beigemengt ist, wie bei Dickdarmkatarrh, sei es, daß er, oft gallenfarbstoffhaltig (Sublimatreaktion) und innig gemengt, wie bei Dünndarmaffektionen, sich findet. Wir berücksichtigen Zahl und Zustand der den Faeces beigemischten zelligen Elemente — auf Eosinophilie der Faeces haben *Neubauer & Stäubli* (85) hingewiesen — sowie der Nahrungsreste und erschließen aus stärkerer Zellverdauung, aus erheblicherem Gehalt an Muskelfasern, Stärke und Fett eine intensivere Beteiligung des Dünndarms. Vertieft haben sich seither unsere Kenntnisse der Ausfallerscheinungen, wie sie durch Abnormitäten der Magen- etc. -sekretion ausgelöst werden, und die am Anfange dieser Darlegungen eingehend besprochenen Gesichtspunkte werden in jedem Einzelfalle für die Beurteilung auch des Darmkatarrhes richtunggebend sein, man wird sich über die Beteiligung des Magens, Pankreas etc. immer Klarheit verschaffen müssen. Es sind aber außerdem methodische Fortschritte gemacht worden, die spezieller der Beurteilung der Darmkatarrhe zugute kommen und daher jetzt besprochen werden müssen.

Der normale Darm Erwachsener verarbeitet die Eiweißkörper der Nahrung in so exakter Weise, daß sich weder Albumen noch Albumosen in den Faeces des Gesunden finden [*Albu & Calvo, O. Simon, Schloessmann, Ury* (69)], nicht einmal nach Genuß sehr eiweißreicher Kost. Anders beim Darmkranken. Zwar geht auch hier gelöstes Nahrungseiweiß sicher nicht in wesentlicher Menge als solches verloren *(Ury)*, aber der entzündete Darm neigt zur Eiweißtranssudation, und man kann daher in dem mit den Faeces ausgeschiedenen Albumen einen Maßstab für die Reizung des Darms erblicken. Dieser Maßstab wird dadurch nicht geringwertiger, daß ein Teil des Eiweißes durch Zersetzung des in den oberen Partien des Verdauungskanals abgeschiedenen Mucins entstanden sein kann, im Gegenteil, die Reizung des Darms mag so in den Fällen noch angezeigt werden, in denen der Schleim im Stuhlgang vermißt wird [*A. Schmidt* (2)]. *Adolf Schmidt* schließt auf den Eiweißgehalt der Faeces bereits aus seiner Brutschrankprobe, zu welch allgemeinerer Form er die Gärungsprobe erweitert hat. Wenn nämlich der im Gärungsröhrchen bei 37° C gehaltene Stuhlgang fault, stinkt, die Reaktion alkalischer, die Farbe dunkler wird, so ist das nach *Schmidt* wesentlich durch das in den Dejektionen enthaltene fäulnisfähige Eiweiß bedingt. Weitere Erfahrungen über die semiotische Bedeutung dieses Verfahrens müssen gesammelt werden. Es hat vor dem direkteren Nachweise des Eiweißes den Nachteil, daß natürlich nicht bloß sezerniertes Darmwandeiweiß, sondern auch Muskelreste etc. faulen können, es ist andrerseits sehr bequem.

Auf direktem Wege hat *Schloessmann* mittelst der von *Ury* ausgearbeiteten Methode Albumin in diarrhoischen Faeces nachgewiesen. Es werden

zirka 20—30 *g* des Kotes mit Wasser zu flüssiger Konsistenz verrührt, durch ein mit wenig Kieselgur beschicktes Filter abfiltriert und in dem Filtrat durch tropfenweise erfolgenden Zusatz 30%iger Essigsäure das Nukleoproteid gefällt, von der Fällung nochmals durch ein Kieselgurfilter abgegossen und das Filtrat mit einem Tropfen Ferrocyankalium auf Eiweiß respektive Albumosen, auf die letzteren allein etwa mittelst der Aussalzungsmethode geprüft.

Auch pathologische Faeces zeigen nicht allzuoft Gehalt an löslichem Albumin. *Schloessmann* fand unter 84 Stühlen von Magendarmerkrankungen 50mal kein Eiweiß, in 24 Fällen Spuren, 8mal (3 Gärungskatarrhen, 3 Typhen, 2 Darmtuberkulosen) mittelstarke Trübung, 2mal (Typhus, Cholera nostras) erzielte er ausgesprochenen Eiweißniederschlag. Der Albumosennachweis gelang ihm unter 14 offenbar erheblicheren Darmerkrankungen 2mal.

Das bestausgearbeitete Verfahren für den Albumosennachweis stammt von *Ury* (70), ist aber für die praktische Anwendung weitaus zu umständlich.

Die Gegenwart von Albumosen in den Faeces weist jedenfalls auf einen starken Reizungszustand des Darmes hin. Denn wir haben uns ihr Auftreten so vorzustellen, daß ein in den oberen Darmpartien, namentlich im Dünndarme ausgeschwitztes Eiweißtranssudat zu Albumose abgebaut, die letztere aber, sei es infolge beschleunigter Darmbewegung, sei es infolge verschlechterter Resorption in den Faeces abgeht. Die Anwesenheit von Eiweiß in größeren Mengen kündigt jedenfalls auch eine Störung nicht unerheblicher Intensität an, weist aber mehr auf den Dickdarm hin.

In schweren diarrhoischen Zuständen gelingt es, wie ich mich überzeugte, vermittelst der *Bergell-Fischer*schen Naphthylaminsulfochloridmethode, einen Niederschlag zu gewinnen, der Aminosäuren entsprechen dürfte, dessen Identifizierung mir aber seinerzeit nicht glückte.

Die überwiegende Mehrzahl der Beobachter neigt der Meinung zu, daß die in den Stühlen auffindbaren Albumin- und Albumosenmengen sich nicht vom Nahrungseiweiß ableiten, sondern wesentlich der Sekretion der Darmwand entstammten. Sichere Beweise stehen aber noch aus, und es wäre, um den Grad entzündlicher Prozesse der Darmschleimhaut zu beurteilen, gewiß von höchstem Werte, den vom Verdauungsrohr selbst abgeschiedenen Anteil des Kotes von den in ihm enthaltenen Nahrungsresten zu trennen. Man hat in den letzten Jahren auf verschiedenem Wege versucht, das Problem zu lösen.

Am einfachsten erscheint es zunächst, im Hungerzustand den Kranken zu untersuchen, zumal wir durch *Fr. Müller* (70) unter diesen Verhältnissen die Darmausscheidungen genau kennen (ca. 0·113—0·316 *g* Stickstoff, 0·251—0·476 *g* Asche bei *Cetti* und *Breithaupt* pro Tag). Doch erheben sich zwei Gegengründe: Kranke kann man nur selten hungern lassen, und außerdem werden die erhaltenen Werte voraussichtlich Minimalwerte sein und weit unter den Zahlen bei Nahrungszufuhr liegen.

Röhl suchte daher die Eigenabscheidung der Darmwand in der Weise festzustellen, daß er eine stickstofffreie Kost verabreichte. Schon *Rieder* hatte mit derselben am Gesunden gearbeitet und dabei die Stickstoffausscheidung in 3 Fällen zu 0·54—0·87 *g*, *Röhl* dieselbe im Vorversuch zu 0·45 *g* bestimmt. Wenn er sich durch 300 *g* Milchzucker einen „Darmkatarrh“ verursachte, stieg der Wert auf 1·24 *g* pro Tag. *Röhl* entnimmt aus der Höhe dieser Zahl bei doch nur geringfügiger Erkrankung die Ver-

mutung, daß der bei Diarrhöen im Stuhl sich findende Stickstoffverlust im wesentlichen auf Rechnung der Darmsekretion zu setzen sei.

Einen anderen Weg schlug *Ury* (73) ein. Er ging von der schon durch *Salkowski* (74) vertretenen Vorstellung aus, daß der Inhalt eines wässerigen Extraktes der Faeces den Darmsekreten entspreche, während die Nahrungsbestandteile bei der Filtration zurückbleiben. So stellt *Ury* für die normale Sekretion an Stickstoff und Mineralbestandteilen Standardwerte auf, deren Anwendung auf pathologische Fälle freilich noch aussteht. Das Verfahren ist gewiß mit Vorteil verwendbar, hat aber zweifellos wunde Punkte, insbesondere den, daß morphologische Bestandteile, wie Eiterzellen etc., in den wässerigen Extrakt nur unvollkommen hineingehen.

Ich selbst habe mich mit *G. Wallace* zusammen einer stickstofffreien Kost bedient, aber einer solchen, die im Gegensatz zu der *Rieder-Röhl*schen auch bei verringerter Appetenz, wie sie so oft bei Darmkranken vorhanden, leicht beigebracht werden kann. Es wurden täglich 250—300 *g* Rohrzucker in Zitronensaft, Himbeersaft, Glühwein sowie außerdem Traubensaft gereicht, eine Kost, die keineswegs darmreizend wirkt.

Die normalen Werte für Stickstoff lagen bei dieser Versuchsanordnung bei ca. 0·3—0·6 *g* pro Tag, sie stiegen bei Katarrhen auf 1 *g* und mehr, um sich bei geschwürigen Prozessen, wie zum Beispiel einer Darmtuberkulose mit starken Diarrhöen, auf 3 und selbst 4 *g* pro Tag zu erheben. Von den Aschebestandteilen blieben Kalk, Magnesia und Schwefelsäure auf gleichmäßig niedrigen Werten, dagegen verhielten sich Phosphorsäure, die Alkalien und insbesondere das Chlor gleichsinnig mit dem Stickstoff. So beträgt zum Beispiel die Chlorausscheidung normaliter 0·2—0·3 *g* (als $NaCl$ berechnet) pro Tag, die höchsten bei ulcerösen Diarrhöen gefundenen Zahlen waren 1·47 und 1·84 *g* pro Tag.

In der Bestimmung und Untersuchung des Albumingehalts, in der Bestimmung der Eigensekretion des Darms haben wir sehr wertvolle Kriterien der Intensität eines Darmkatarrhs. Einen dritten, sehr wichtigen Maßstab haben wir natürlich in einer genauen Ausnutzungsbestimmung, welcher, wie schon hervorgehoben, eingehende makro- und mikroskopische Durchsuchung der Faeces auf Nahrungsbestandteile vorauszugehen hat.

Wir müssen unter den besprochenen Verhältnissen der Eigenausscheidung des Darms damit rechnen, daß wir in dem Stickstoffgehalte katarrhalischer Faeces überwiegend die sezernierten Darmsekrete wiederfinden, während demgegenüber die der Resorption entgangenen Mengen von Nahrungsstickstoff weitaus zurücktreten. Man sieht das sehr deutlich an einer Differenzbestimmung, wenn man von den Stickstoffwerten bei *Schmidt-Straßburger*scher Probekost die bei Zuckerdiät erhaltenen Werte abzieht, wie folgende Beispiele lehren:

Schwerer Darmkatarrh:

Kost	N im Kot p. d.	Fett p. d.	Kohlehydrat p. d.
*Schmidt-Straßburger*sche Probekost	2·484	7·009	0·981
Zuckerdiät	1·464		
Differenz = Resorptionsverlust des Eiweißes .	1·020		

Schwerer ulceröser Katarrh, wahrscheinlich mit atrophierenden Prozessen:

Kost	N im Kot p. d.	Fett im Kot p. d.	Kohlehydrat im Kot p. d.
*Schmidt-Straßburger*sche Probekost	1·802	35·4	2·069
Zuckerdiät	1·087	1·88	0·66
Differenz = Resorptionsverlust des Eiweißes .	0·715		

Dabei muß man berücksichtigen, daß an sich unter der voluminöseren Probekost die Darmausscheidung eher größer sein wird als bei Zuckerkost.

Der Verlust an Kohlehydraten bewegt sich auch bei schweren Darmkatarrhen immer nur in engen Grenzen und überschreitet selten 4—6% der Zufuhr.

So müssen wir denn den wichtigsten Indikator in der Resorption der Fette sehen, die normalerweise mit einem Verlust von 5—10% der Zufuhr zu rechnen hat. Dieser Verlust erhebt sich bei Darmkatarrhen auf 20, 30, 40 und mehr Prozent, und er ist erfahrungsgemäß um so höher, je mehr der pathologische Prozeß der Darmschleimhaut ulcerösen und atrophierenden Formen sich zuneigt. Gewisse Fälle von fast normalen Resorptionsverhältnissen bei weitgehenden geschwürigen Destruktionen können an der durchgehenden Regel nichts ändern.

Natürlich wird für die Diagnose der Darmgeschwüre der Nachweis von Eiter resp. eitrigem Schleim, bis zu gewissem Grade auch der von Blut von großer Wichtigkeit sein, im allgemeinen aber wird man sagen können, daß der Verdacht ulceröser Erkrankung besonders nahe gerückt erscheint, wenn ohne besonders hochgradige Beschleunigung der Darmperistaltik, für welche der Zeitpunkt des Wiedererscheinens einer Dosis von Carbo vegetabilis einen guten Maßstab bildet, die Resorptionsverluste, insbesondere an Fett hochgradige und erhebliche sind.

Was haben wir nun in unserem therapeutischen Vermögen hinzu gelernt?

Völlig unfruchtbar sind nach wie vor die Bemühungen geblieben, ein Desinficiens für den Darmkanal zu finden, und der ablehnende Standpunkt, den *Straßburger* 1903 einnahm, gilt auch noch für den heutigen Tag. Es sei denn, man sehe einen Erfolg in den Bestrebungen, auf Qualität und auch auf Quantität der Darmflora zu wirken durch die Einfuhr gewisser Bakterienvegetationen vom Munde aus. Derartige Versuche sind mit gewissem, aber nicht durchschlagendem Erfolge gemacht worden von *Quincke*(75) mit Bierhefe, von *Roos*(75) mit Bacterium coli. Am regelmäßigsten scheint eine Wirkung auf Bakteriengehalt und Fäulnisprozesse im Darm erreichbar durch die Einführung der Kultur des Bacillus bulgarus (76). Da mit der Kultur, dem sogenannten Laktobacillin, in der Regel größere Mengen Milch gereicht wurden, werden wir diesen Versuchen nachher bei der Besprechung der diätetischen Einwirkung auf den Darmkatarrh wieder begegnen.

Mehr Glück als mit den Desinfizientien hat die pharmazeutische Technik mit den Adstringentien gehabt. Nicht in dem Sinne, daß hier ein souveränes Mittel gefunden worden sei, aber auch in der wechselnden

Folge der Jahre hat eine Reihe von Medikamenten, namentlich Tanninverbindungen, sich ihren Platz in der Therapie bewahrt. Hierhin rechne ich Tannalbin, Tannigen, Tannokoll, Tannoform, Ichthalbin, Bismuthum subnitricum.

Teils adstringierend, teils mechanisch dürfte die von *Stumpf* (76) in die Therapie akuter und auch chronischer Darmkatarrhe eingeführte Bolus alba wirken, von der etwa 100 *g* pro Tag in Tee oder Wasser verrührt zu reichen sind — ein zweifellos verwendbares Mittel.

Endlich sind erfreuliche Erfolge auf serotherapeutischem und chirurgischem Gebiete zu verzeichnen in der Behandlung der Ruhr und schweren ulcerösen Colitis. *Paltauf, Kraus, Dörr* (77) haben zuerst im Tierversuche die frappante Wirkung eines antitoxischen Serums auf die durch Shiga-Kruse-Bacillengift bedingte Kaninchendysenterie nachgewiesen. Die Umsetzung dieser glänzenden Experimente in die Praxis scheint sich nach den bisherigen Erfahrungen durchaus bewährt zu haben [*Rosenthal, Rudnik, Karlinski* u. a. (79)].

Freilich wirkt das *Paltauf*sche Dysenterieserum (auf antitoxischem, vielleicht auch auf baktericidem Wege) nur bei den durch Shiga-Kruse bedingten Fällen; die Erfahrungen mit dem von französischer Seite hergestellten polyvalenten Serum sind noch abzuwarten.

Wo die dysenterischen Symptome durch Jahre hindurch allen Mitteln der Therapie trotzen, da hat man mit wechselndem, aber manchmal offenbar vollem Erfolg zur chirurgischen Behandlung gegriffen und durch Anlegung eines Anus praeternaturalis in der Gegend des Coecum die geschwürige Darmpartie den Reizungen der Kotpassage entzogen, sie zugleich dadurch für Durchspülungen mit adstringierenden und desinfizierenden Lösungen zugänglich gemacht [*Boas*, *Nehrkorn*, *Zweig* (79)].

Die bei weitem wichtigste Stelle nimmt die diätetische Behandlung der Darmerkrankungen ein. Der ursprünglichste Gesichtspunkt war, je nach den Symptomen des Katarrhes, je nach dem Bestehen von Verstopfung oder von Durchfall, die Wahl der Nahrungsmittel einzurichten. So findet man zum Beispiel in der Zusammenstellung von *Ewald* (57) eine gute Übersicht dessen, was wir über stuhlbefördernde, über verstopfende Nahrungsmittel wissen. Ich möchte aber hervorheben, daß unsere Kenntnisse dieser scheinbar empirisch so durchsichtigen Dinge eine keineswegs abgeschlossene ist. Manche alte Tradition hält da einer Nachprüfung nicht stand. Auch hängt die Wirkungsweise gewisser Nahrungsstoffe in schwer zu bemessendem Maße von der Art der Gesamtmischung der Nahrung ab. So möchte ich zum Beispiel nicht die alte Erfahrung von der abführenden Kraft des Zuckers bezweifeln, und doch kenne ich kein besseres Mittel, akute und chronische Diarrhöen schnell zum Stillstand zu bringen als die ausschließliche Darreichung großer Zuckermengen in Form von süßem Tee, Zitronenwasser, Kaffee, Glühwein, Traubensaft, Himbeersaft. Ich habe mehrfach bis zu 400 *g* Rohrzucker pro Tag gegeben mit dem Effekt unmittelbaren Sistierens der Durchfälle. Der Empirie ist hier noch ein weites Feld offen.

Abgesehen von unseren allgemeinen Vorstellungen von der Bekömmlichkeit der einzelnen Nahrungsstoffe pflegen wir ihre Eignung für den speziellen Fall nach dem Grade ihrer Verwertung zu beurteilen. Je zahlreichere Reste von Muskelfasern zum Beispiel wir im Stuhle wiederfinden,

um so mehr werden wir die Fleischzufuhr einschränken. Da bei den katarrhalischen Darmerkrankungen die Kohlehydrate, soweit sie in gut aufgeschlossener Form geboten wurden, in der Regel eine recht gute Ausnutzung erfahren, so ist die weitgehende Anwendung von Mehlen der verschiedensten Art in der Diät der Enteriten wohl begründet.

Zu demselben Schlusse kommen wir aber auch von einem anderen Gesichtspunkte aus, der namentlich in den letzten Jahren von *Adolf Schmidt*, *v. Tabora* und anderen betont worden ist. Kohlehydrate gären, Eiweißkörper faulen, beide Prozesse stehen in einem gewissen Gegensatze zueinander. Da nun bei der Enteritis die Absonderung eiweißhaltigen, fäulnisfähigen Transsudats in den Darm häufig, auch die Bakterienflora vielfach eine putride ist, so kann die gärungserregende Wirkung der Kohlehydrate nur erwünscht sein.

Auf diesen Tatsachen beruht auch die oft günstige Einwirkung von Milch, Kefir- und den in letzter Zeit vielgenannten Yoghurtkuren. Schon die Milch allein hat einen fäulniswidrigen Einfluß [*Winternitz*, *Hayem*, *Grundzach* (80)], erhöht wird derselbe noch, wenn, wie im Yoghurt durch den Bacillus bulgarus, eine besondere Intensität der Milchsäurebildung garantiert wird. So hat denn eine ganze Reihe von Forschern übereinstimmend die fäulniswidrige Wirkung des Yoghurt teils durch Zählung der Faecesbakterien, teils durch Bestimmung der Ätherschwefelsäuren sowie der Indol- und Phenolmenege des Harns festgestellt [*Metschnikoff*, *Herter*, *Kohendy*, *Pochon*, *Weynert*, *Leva*, *von Kern* (81)]. Dabei wird Yoghurt meist besser vertragen und wirkt nicht so leicht diarrhoisch als gewöhnliche Milch, die oft den Darm etwas reizt.

Mit den theoretischen Ermittlungen stimmen die Erfahrungen der Praxis insofern überein, als die Erfolge einer Yoghurtkur manchmal augenscheinliche sind. Wir können uns aber nicht verhehlen, daß wir genaue Indikationen noch nicht angeben können und über Probieren noch nicht sehr hinausgekommen sind. Vielfach ist der Effekt ein konträrer. Wo das der Fall ist, kann man immerhin die Darreichung der Kultur, des Laktobacillin, für sich versuchen und erst allmählich mit Milch vorgehen.

Ziehen wir nach alledem die Bilanz der in der Diagnostik und Therapie der Darmerkrankungen gemachten Fortschritte, so werden wir ein Gefühl der Nichtbefriedigung kaum unterdrücken können. Wir wissen noch zu wenig von der Ätiologie der Darmerkrankungen, ganz besonders wenig von ihren neurogenen Ursachen, und unter dieser Unkenntnis leidet natürlich die Diagnostik wie die Therapie. Wir können nur hoffen, daß die hier wie auf allen Gebieten der Medizin rege allseitige Arbeit auch diesem spröden Boden Früchte zu entlocken vermöge.

Literatur: 1. *Adolf Schmidt*, Berliner klin. Wochenschr., 1898, Nr. 41; *Straßburger*, Zeitschr. f. klin. Med., 1902, 46, pag. 423. — 2. *Adolf Schmidt*, Die Funktionsprüfung des Darms mittelst der Probekost. Wiesbaden, J. F. Bergmann. 1908. — 3. *Einhorn*, Arch. f. Verdauungskrankh., 1906, 12, 35. — 4. *Rudolf Schmidt*, Mitteilungen aus den Grenzgebieten d. Med. u. Chir., 1906, 15, 701. — 5. *Czerny*, Beiträge zur operativen Chirurgie. Stuttgart 1878. — 6. *v. Noorden*, Zeitschr. f. klin. Med., 1890, 17, 131. — 7. *Einhorn*, Arch. f. Verdauungskrankh., 1898, 3, 133; *Oppler*, Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 32. — 8. *Schütz-Volkmanns* Sammlung klin. Vorträge. N. F., 1901, Nr. 818; Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1905, 62. — 9. *v. Tabora*, Zeitschr. f. klin. Med., 1904, 53, 460. — 10. *Kühne*, Verhandlg. d. Naturh. u. Med. Vereines in Heidelberg, N. F., Bd. I. 1877. — 11. *v. Tabora*, Münchener med. Wochenschr., 1904, 51, 865; Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 87, pag. 254. — 12. *Cohnheim*, Verein

f. innere Med., Berlin 1902, 12, 5; Deutsche med. Wochenschr., 1909, Nr. 3. 13. *O. Cohnheim* und *L. Dreyfus*, Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 48. — 14. *v. Noorden*, Zeitschr. f. klin. Med., 1904, 53. — 15. *Leo*, Die Salzsäuretherapie etc., Berlin 1908, Aug. Hirschwald. — 16. *Rosenberg* und *Oppenheimer*, Hofmeisters Beiträge, V, 1904. — 17. *W. Falta*, Festschrift für *Chiari*, 1908. — 18. *A. Schmidt*, Verhandlg. d. 13. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1895. — 19. *Eppinger*, Wiener klin. Wochenschr., 1908, Nr. 14. — 20. *Brugsch*, Zeitschr. f. klin. Med., 1906, 58, 518. — 21. *Fr. Müller*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. XII. — 22. *Deucher*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1898. — 23. *H. Salomon*, Wiener klin. Wochenschrift, 1908, Nr. 14. — 24. *Zoja*, Morgagni, Nr. 11, 1898, Nr. 18, 1899. — 25. *Sahli*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1898. — 26. *Adolf Schmidt*, Verhandlg. d. Kongr. f. innere Med., 1904, XXI, 335. — 27. *Gumlich* und *Araki*, Zeitschrift f. physiol. Chemie, 18. — 28. *Wohlgemut*, Verhandlg. d. Kongr. f. innere Med., 1908, pag. 275. — 29. *H. Salomon*, Berliner klin. Wochenschr., 1903. — 30. *Volhard*, Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 9. — 31. *Müller-Schlecht*, Münchener med. Wochenschr., 1908, Nr. 14, sowie Med. Klin., 1909, Nr. 16. — 32. *Cammidge*, The Lancet, 1904, 1905, 1906. Brit. med. Journ., 1906. — 33. *v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit, 4. Aufl., 1907, pag. 156, Berlin, Aug. Hirschwald. — 34. *H. Salomon*, vergl. 29. — 35. *Glässner* und *Sigel*, Berliner klin. Wochenschr., 1904, Nr. 17. — 36. *v. Noorden*, Wiener klin.-therap. Wochenschr., 1908. — 37. *A. Schmidt*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1898, 61, 780. — 38. *A. Schmidt* u. *J. Strassburger*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1901, 69, 570. — 39. *Münster-Delug*, Verhandlg. d. 25. Kongr. f. inn. Med., 1908, pag. 257, 271. — 40. *Ewald*, Klinik der Verdauungskrankheiten. Berlin 1902, Aug. Hirschwald. — 41. *Meyer*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 92, 452, 1908. — 42. *Einhorn*, Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 23. — 43. *Meyer*, l. c. — 44. *A. Schmidt*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 92, 471, 1908. — 45. *Caro*, Deutsche med. Wochenschr., 1899, pag. 680; *Richarts*, Münchener med. Wochenschr., 1904, 51, 105; *Geissler*, Münchener med. Wochenschr., 1904, Nr. 12; *Muskat*, Berliner klinische Wochenschr., 1907, 1343. — 46. *v. Noorden*, cf. 57, sowie *v. Noorden & Dapper*, Über die Schleimkolik des Darms und ihre Behandlung in *v. Noordens* Sammlung klin. Abhandlungen, Berlin, Aug. Hirschwald. — 47. *Goldscheider*, Deutsche med. Wochenschr., 1907, Nr. 17. — 48. *H. Salomon*, Verhandlg. d. 20. Kongr. f. inn. Med., 1902, 244. — 49. *H. Salomon*, Wiener klin. Wochenschr., 1908. — 50. *Schloessmann*, Zeitschr. f. klin. Med., 1906, 60. — 51. *H. Salomon*, Med. Klinik, 1909, Nr. 16. — 52. *Ury*, Festschr. f. *Salkowski*; Arch. f. Verdauungskrankh., 9, 13. — 53. *Strassburger*, Zeitschr. f. klin. Med., 1902, 46, 48; 1903, 48, 491; *A. Schmidt*, vergl. 2; *Lohrisch*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1904, 79, 383; Zeitschr. f. phys. Chemie, 1906, 47, 236. — 54. *Moritz*, Verhandlg. d. 25. Kongr. f. inn. Med., 1908, pag. 273; *v. Noorden*, Verhandlg. d. 25 Kongr. f. inn. Med., 1908, pag. 276. — 55. *Pletnew*, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther., 1908, V, 186. — 56. *A. Schmidt*, Münchener med. Wochenschr., 1905, Nr. 41; Vergl. *Mangelsdorf*, Ther. Monatsh., Mai 1908; *A. Voit*, Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 30; *Schellenberg*, Deutsche med. Wochenschr., 1907, 48. — 57. *v. Noorden*, Zeitschr. f. prakt. Ärzte, 1898, Nr. 1; *Boas*, Diagnose u. Therapie d. Darmkrankheiten, Leipzig 1898, G. Thieme; *Ewald*, Klin. d. Verdauungskrankheiten, III. Bd., Berlin 1902, Aug. Hirschwald; *Westfalen*, Arch. f. Verdauungskrankheiten, 1900, VI; 1901, VII. — 58. *Rubner*, Zeitschr. f. Biol., Bd. 19. — 59. *Barany*, Wiener med. Wochenschr., 1902, Nr. 9; *Blümel* u. *Ulrici*, Deutsche med. Wochenschr., 1908, 34, 1192. — 60. *Batsch*, Münchener med. Wochenschr., 1899, 46, 1522 u. 1758; 1900, 47, 931; *Ostermeier*, Münchener med. Wochenschr., 1900, 47, 1695. — 61. *v. Noorden*, Berliner klin. Wochenschr., 1901, Nr. 42; *Moskowicz*, Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 22; *Vogel*, Grenzgebiete d. Med. u. Chir., Bd. 17, XX, 489. — 62. *B. Fischer*, Deutsche med. Wochenschr., 1894, Nr. 26; *Gottschlich*, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh., 1895. — 63. *Straßburger*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 46 u. 48. — 64. *Schütz*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1904, 80, 850. — 65. *Uhlenhut* und *Hübener*, Medizinische Klinik, 1908, Nr. 48; *Kutscher*, Berliner klin. Wochenschr., 1907, 1283. — 66. *Richartz*, Verhandlg. d. 22. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1905. — 67. *Rosenheim*, Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 7 u. 8; *Zweig*, Arch. f. Verdauungskrankh., 1908, 14, 285. — 68. *Finkelstein*, Jahrb. f. Kinderheilk., 1907, 65, 1 u. 263. — 69. *Albu* und *Calvo*, Zeitschr. f. klin. Med., 52; *O. Simon*, Arch. f. Verdauungskrankh., 1907, X, 197; *Schloessmann*, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 60; *Ury*, Festschr. f. *Salkowski*, 1908; Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 41. — 70. *Ury*, Zeitschr. f. Verdauungskrankh., 1904, X.; *Fr. Müller*, *Virchows* Archiv, 131, Suppl. 1893. — 71. *Röhl*, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1905, 83, 523. — 72. *Rieder*, Zeitschr. f. Biol. Bd. 20. — 73. *Ury*, Deutsche med. Wochenschrift, 1901, Nr. 41; Zeitschr. f. Verdauungskrankh., Bd. XIV; Festschr. f. *Salkowski*

1904. — 74. *Salkowski, Virchows* Arch., Bd. 53. — 75. *Quincke-Boas,* Münchener med. Wochenschr., 1900, Nr. 43. — *Metschnikoff,* Einige Bemerkungen über Sauermilch. Übersetzt von Dr. *L. Schliep*, Paris 1907; Derselbe, Beiträge zu einer optimistischen Weltauffassung. Übersetzt von *H. Michalski,* München 1908; *Kohendy,* Compt. rend. de la soc. de biol., 1906, 17, 3; *Pocton,* zitiert bei *Metschnikoff,* Optimistische Weltauffassung; *v. Kern,* Zeitschr. f. klin. Med., 67, pag. 211. — 76. *Stumpf,* Über ein zuverlässiges Heilverfahren bei der asiatischen Cholera sowie bei schwerem infektiösen Brechdurchfall und über die Bedeutung des Bolus etc. Stubers Verlag, Würzburg 1906. — 77. Literatur vergl. *Dörr,* Das Dysenterietoxin in Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung von *Kraus* und *Leonditi.* Gustav Fischer, Jena 1908. — 78. *L. Rosenthal,* Deutsche med. Wochenschr., 1904; *Rudnik,* Wiener klin. Wochenschr., 1906, 29, 1546; *Karlinski,* Wiener klin. Wochenschr., 1906, 29, 1550. — 79. *Boas,* Deutsche med. Wochenschr., 1903, Nr. 11; *Nehrkorn,* Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., XII; *Zweig,* Arch. f. Verdauungskrankh., 1908, XIV, 285. — 80. *Winternitz,* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 16, 460, 1892; *Grundzach,* Zeitschr. f. klin. Med., 1893, Bd. 23. — 81. *Metschnikoff,* l. c., im übrigen vergl. Literatur bei *Wegele,* Deutsche med. Wochenschr., 1908, Nr. 1 und *Lera,* Berliner klin. Wochenschr., 1908, Nr. 19. — 82. *Alfred Gigon,* Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 63. — 83. *Schütz,* Archiv f. Verdauungskrankheiten, 1907, pag. 57. — 84. *Albu,* Therap. d. Gegenwart, 1906, pag. 244. — 85. *Neubauer & Stäubli,* Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 49.

---

16. VORLESUNG.

Diagnose und Therapie der Hirngeschwülste.

Von

L. Bruns,

Hannover.

Meine Herren! Die Geschwülste des Gehirns — es gehören dahin alle Arten von Neubildungen, die von seinen Hüllen, seinen Nerven und Blutgefäßen oder von seiner Substanz selbst ausgehen — haben eine wesentliche Bedeutung für die medizinische Praxis erst erlangt, seitdem es gelungen ist, sie in günstigen Fällen auf chirurgischem Wege radikal zu entfernen und damit eine dauernde und mehr oder weniger vollständige Heilung des Kranken zu erreichen. Vorbedingung für solche Erfolge ist eine möglichst sichere Diagnose — nicht nur der Krankheit an sich, sondern auch des Sitzes der Geschwulst, also die sogenannte Allgemein- und Lokaldiagnose. Um beide stellen zu können, brauchen wir eine möglichst genaue Kenntnis derjenigen Symptome, die ein jeder Hirntumor im allgemeinen, ganz abgesehen von seinem Sitze, hervorrufen kann — Allgemeinsymptome — und derjenigen Erscheinungen, die bedingt sind durch die direkte Läsion jener Hirnteile, in oder an denen die Geschwulst ihren Sitz hat — Lokalsymptome. Mit diesen Symptomen will ich mich deshalb im folgenden besonders beschäftigen; pathologisch-anatomische Fragen und solche der Ätiologie sollen nur insoweit berührt werden, als sie für die Diagnose in Betracht kommen. Eine besondere Behandlung erfordert natürlich die Differentialdiagnose gegenüber anderen Erkrankungen mit ähnlichen Symptomen, wie sie die Hirntumoren darbieten. Den Schluß soll eine Übersicht über das bisher therapeutisch Erreichte bilden.

Die lokalen Wirkungen eines Hirntumors auf die Hirnsubstanz kann man ganz kurz als reizende, komprimierende und zerstörende bezeichnen; für gewöhnlich pflegen die Wirkungen auch in dieser Reihenfolge aufeinander zu folgen. Eine Zerstörung der Hirnsubstanz in der Umgebung der Geschwulst kann die direkte Folge der Kompression sein — Druckatrophie — oder aber, und das ist häufiger, sie kann durch Erweichung mit oder ohne gleichzeitige Blutungen eintreten. Bei manchen, den infiltrierenden Geschwülsten (Gliom) handelt es sich vom Anfang an um eine Kompression im kleinen; andere, wie die Carcinome, wirken sofort zerstörend.

Auf das Gehirn im ganzen wirkt die Geschwulst dadurch, daß sie je nach Sitz und Größe, in verschieden starkem Maße zur Stauung und Ansammlung von Cerebrospinalflüssigkeit führt und damit eine allgemeine Kompression der Hirnsubstanz bedingt. Nach neueren Erfahrungen *(Reichardt)* scheinen aber die Geschwülste an sich auch imstande zu sein, eine Schwellung der Hirnsubstanz selber herbeizuführen, die soweit geht, daß das Verhältnis des Hirngewichts zur Schädelkapazität zuungunsten des Gehirns verschoben wird, wodurch dann auch allgemeine Kompressionserscheinungen bedingt werden.

Im allgemeinen kann man wohl sagen, daß durch die am Orte des Tumors entstehenden reizenden, komprimierenden und zerstörenden Wirkungen die Lokalsymptome des Tumors bedingt werden, während die oben erwähnten, das Gehirn im allgemeinen treffenden Umstände die sogenannten Allgemeinsymptome bedingen. Doch bestehen hier, wie wir im einzelnen sehen werden, keine ganz scharfen Grenzen, manche Allgemeinsymptome, z. B. Schwindel, Erbrechen und Pulsverlangsamung — können unter Umständen auch zu Lokalsymptomen werden.

Noch ein paar Worte sind hier über die sogenannten Nachbarschafts- und Fernwirkungen der Tumoren zu sagen. Eine Geschwulst macht nicht nur Symptome von seiten derjenigen Hirnteile, die sie direkt zerstört, sondern sie wirkt über diese hinaus erstens auf die Nachbarschaft und ruft so die von diesen Gebieten abhängigen Symptome hervor. Diese Nachbarschaftssymptome können für die Lokaldiagnose eines Hirntumors große Bedeutung gewinnen; in manchen Fällen, wenn der Tumor z. B. in einer lokaldiagnostisch, wie man sagt, stummen Hirnregion sitzt, können sie allein für diese Diagnose ausschlaggebend sein. Als Fernsymptome bezeichnet man schließlich solche, die an und für sich den Eindruck lokaler Symptome machen, bei denen aber der Tumor sehr weit entfernt von dem Orte sitzt, an dem die Läsion stattfindet. Es bestehen hier natürliche fließende Übergänge zu den Nachbarschaftssymptomen, so wenn z. B. ein Stirnhirntumor das Kleinhirn in das Foramen occipitale hineinpreßt und Kleinhirnsymptome erzeugt, oder ein Tumor durch die Falx cerebri hindurch die andere Seite lädiert und gleichseitige Symptome hervorruft. Oft aber werden die Fernsymptome wohl bedingt durch dieselben Umstände, die die Allgemeinsymptome hervorrufen (Hydrocephalus internus; Hirnschwellung). So kommt es z. B. zu Anosmie und bitemporaler Hemianopsie durch Vorwölbung des Bodens des 3. Ventrikels bei Kleinhirntumoren; zu contralateralen Lähmungen durch Ausdehnung des gekreuzten Seitenventrikels bei Kompression des gleichseitigen; die Augenmuskelnerven können bei jedem Sitze eines Tumors in ihrem Verlaufe an der Basis partiell (Ptosis, Mydriasis) oder total geschädigt werden; schließlich treten Symptome von seiten der hinteren Wurzeln des Rückenmarkes auf, — speciell *Westphal*sches Zeichen — wenn auch der spinale Liquor unter höherem Drucke steht.

Die Allgemeinsymptome des Hirntumors.

Zu den Allgemeinsymptomen des Hirntumors rechnen wir den Kopfschmerz, den Schwindel, das Erbrechen, die Pulsverlangsamung, gewisse Atmungsstörungen, die psychischen Ano-

malien, die allgemeinen Konvulsionen und die Stauungspapille. Ich werde sie in dieser Reihenfolge besprechen und dann noch etwas über gewisse, am Schädelknochen auftretende Erscheinungen bringen.

Früher ist es nicht so selten vorgekommen — öfter z. B. in Irrenanstalten — daß ein Hirntumor einen unerwarteten Sektionsbefund bildete. Meist lag das aber wohl an einer mangelhaften Beobachtung und Untersuchung des Kranken, namentlich auch an einer Nichtbeachtung von subjektiven Symptomen, wie der Kopfschmerzen, und dem Unterlassen der Augenspiegeluntersuchung. Immerhin können Tumoren in gewissen lokaldiagnostisch stummen Hirnprovinzen längere Zeit ohne Lokalsymptome, und wenn es sich z. B. um bestimmte Teile des Großhirns und histologisch um Gliome handelt, auch ohne Allgemeinsymptome verlaufen; — sterben diese Kranken, ehe solche Symptome auftreten, so kann die Diagnose natürlich in vivo nicht gestellt werden; doch dürfte das Zusammentreffen aller dieser erschwerenden Umstände zu den größten Seltenheiten gehören.

Der Tumorkopfschmerz ist ein dumpfer, tief sitzender Schmerz, der sich nur selten mit eigentlichem Reißen verbindet. Er ähnelt am meisten dem der Migräne und verbindet sich wie dieser oft mit Erbrechen; manchmal hat er auch einen pulsierenden Charakter. Im Anfang kann der Schmerz nur anfallsweise auftreten; später ist er kontinuierlich, steigert sich aber anfallsweise zu unerträglicher Höhe. In diesen Paroxysmen kann das Bewußtsein getrübt sein. Nicht so selten — wie mir scheint, besonders bei Geschwülsten in der hinteren Schädelgrube — erreicht der Kopfschmerz die höchste Höhe in den frühen Morgenstunden, auch bei Kranken, die frei von Kopfschmerzen eingeschlafen sind. Dies hängt wohl damit zusammen, daß bei der tiefen Lage des Kopfes während des Schlafes das Blut sich im Tumor anstaut, und dieser dadurch sich ausdehnt. Meist wird geklagt, daß der Schmerz den ganzen Kopf einnähme, manchmal ist er nur halbseitig; häufiger wird nur über Stirn- oder Hinterkopfschmerzen geklagt. Auch in den letzteren Fällen ist es aber meist nicht angängig, den Schmerz für die Lokalisation des Tumors zu verwerten, da nicht selten z. B. bei Kleinhirntumoren der Kopfschmerz in der Stirn, und umgekehrt bei Stirnhirntumoren im Hinterkopfe sitzt. Nur wenn der Hinterkopfschmerz sich mit sehr deutlicher, schmerzhafter Nackensteifigkeit verbindet, kann man wohl einen in der hinteren Schädelgrube sitzenden Tumor vermuten. Reicht der Tumor an den Knochen heran und arrodiert ihn, so kann ein sehr umschriebener, mehr wunder, brennender Schmerz entstehen und sich mit deutlicher Perkussionsempfindlichkeit verbinden. Nur kleine, speziell auch flache Tumoren in der Hirnrinde können ohne jeden Kopfschmerz bestehen, und wenn sie frühzeitig erkannt und entfernt werden, kann der Kopfschmerz vollkommen im Krankheitsbilde gefehlt haben.

Der Schwindel ist ein lange nicht so konstantes Symptom des Hirntumors wie der Kopfschmerz. Das tritt namentlich hervor, wenn man unter dieser Bezeichnung nicht, wie die Kranken es gern tun, jedes Gefühl einer leichten Ohnmachtsanwandlung versteht, sondern sie nur anwendet auf den echten sogenannten Drehschwindel, den man heute auch als vestibularen Schwindel bezeichnet. In diesen Fällen hat der Kranke entweder das Gefühl, daß die Gegenstände im Zimmer sich um ihn drehen,

oder daß sein Körper unwillkürlich nach irgend einer Richtung hin bewegt wird, wobei er dann selbst die entsprechende Gegenbewegung ausführt. Dieser Schwindel ist aber bei Hirntumoren meist ein Herdsymptom und tritt bei Affektionen des Nervus vestibularis und seines Endpunktes im *Deiters*schen Kern ein — also bei entsprechend gelagerten basalen Tumoren und bei solchen des Kleinhirns. Sehr stark tritt er auch bei Cysticerken im 4. Ventrikel auf, wenn man brüske passive Bewegungen des Kopfes vornimmt — *Bruns*sches Symptom. Der vestibulare Schwindel hat sehr innige Beziehungen zum Nystagmus, der während der Anfälle am häufigsten nach der Seite des Krankheitsherdes hin erfolgt, und man kann ihn und den Nystagmus auch durch rasche Bewegungen des Kopfes und eventuell durch Drehungen auf dem Drehstuhl hervorrufen und sozusagen den Schwindel objektiv machen *(Bárány)*.

Das Erbrechen, ein sehr wichtiges Allgemeinsymptom des Hirntumors, ist ein cerebrales Erbrechen und läßt sich bei einiger Aufmerksamkeit leicht als ein solches erkennen. Meist ist der Appetit nicht gestört; eine belegte Zunge tritt nur ein, wenn es durch längere Zeit so andauernd besteht, daß die Nahrungsaufnahme unmöglich ist. Es ist auch nicht von der Nahrungsaufnahme abhängig – erfolgt sehr oft bei leerem Magen —, namentlich unter gleichen Umständen, wie das beim Kopfschmerz der Fall ist, auch morgens früh nach dem Schlafe. Oft fehlt jede Nausea; das Erbrechen erfolgt ganz plötzlich — als sogenanntes Sturzerbrechen; in dieser Form auch nicht so selten bei jedem Lagewechsel speziell des Kopfes. In andern Fällen kann das Übelgefühl sehr stark sein, und es kann z. B. durch Tage nur ein andauerndes Würgen ohne Erbrechen bestehen. Da in diesen Fällen meist auch der Kopfschmerz sehr stark ist, so sucht der Kranke oft das Erbrechen künstlich herbeizuführen, da er die Erfahrung gemacht hat, daß dann auch der Kopfschmerz abnimmt; diese Erfahrung beruht wohl darauf, daß sich meist das Erbrechen auf der Höhe der Kopfschmerzparoxysmen einstellt, die dann nachlassen. Das Erbrechen ist besonders häufig und quälend bei Tumoren in der hinteren Schädelgrube und speziell im Kleinhirne.

Bei starkem allgemeinen Hirndruck kann die Pulsfrequenz beträchtlich herabgesetzt sein. Bei Tumoren in der Nähe der Medulla oblongata kann diese Verlangsamung zuerst infolge von Vagusreizung bestehen, später aber durch Vaguslähmung in Beschleunigung übergehen. Im ganzen ist die Herabsetzung der Pulsfrequenz kein sehr häufiges und deshalb auch kein wichtiges Symptom der Tumoren — auch bei solchen in der Nähe der Vaguscentren kann von Anfang an Beschleunigung bestehen.

Respirationsstörungen findet man am häufigsten sub finem vitae in der Form der *Cheyne-Stokes*schen Atmung. Nicht selten ist auch in der gleichen Zeit hartnäckiger Singultus oder andauerndes Gähnen.

Die spezifische Form der psychischen Störungen beim Hirntumor, die hier recht häufig sind, ist eine mehr oder weniger tiefe Benommenheit. Im Anfang macht der Kranke den Eindruck eines Schlafenden; es sind von verschiedenen Autoren Fälle beschrieben, wo dieser andauernde Schlaf ungefähr das einzige Symptom der Hirngeschwulst war. Man kann den Kranken meist noch durch allerlei Reize aus diesem Schlafzustand aufrütteln und findet dann oft zu seinem Erstaunen, daß er gut

orientiert ist und auch während des scheinbaren Schlafzustandes teilweise wenigstens wahrgenommen hat, was um ihn her vor sich ging. Läßt man ihn aber in Ruhe, so fällt er gleich wieder in den benommenen Zustand zurück. Später kann er z. B. auch beim Essen einschlafen, ohne den letzten Bissen herunterzuschlucken, so daß er in Gefahr gerät, zu ersticken; auch läßt er Stuhl und Urin unter sich. Zuletzt kann ein tiefer Stupor eintreten.

Man darf sich nicht verleiten lassen, diese Stuporzustände mit Intelligenzstörungen zu verwechseln, wenn auch natürlich im Terminalstudium derselben und namentlich bei starkem allgemeinen Hydrocephalus die geistigen Fähigkeiten im allgemeinen und damit auch die Intelligenz gestört sind.

Im übrigen sind bei den Hirntumoren auch alle möglichen anderen Formen von Psychosen beobachtet — so z. B. hallucinatorisches Irresein, *Korsakow*sche Psychosen, echte Paranoia mit Wahnideen, Melancholie; — man muß aber annehmen, daß in diesen Fällen doch wohl eine Disposition zu diesen Erkrankungsformen vorhanden war, und daß der Tumor nur den Agent provocateur gespielt hat. Von französischen Autoren ist in den letzten Jahren mehrfach als eine besondere Form der Psychose bei Tumoren die sogenannte Forme psycho-paralytique beschrieben worden, also ein Zustand, der sich aus psychischen Symptomen und Lähmungen zusammensetzte und, da er progressiv war, sehr an allgemeine Paralyse erinnerte. Diese Autoren geben an, daß diese Form speziell bei Tumoren im Stirnhirn auftreten sollte. Doch wird man diese Angabe in Zweifel ziehen dürfen und es ist überhaupt heute nicht erwiesen, daß die psychischen Störungen bei Tumoren gewissen Sitzes — z. B. Stirnhirn — besonders häufig sind, oder daß gar für bestimmte Hirngebiete bestimmte Psychosen in Betracht kommen. Selbst bei den Balkentumoren, bei denen das Vorkommen schwerer Intelligenzstörungen allgemein angenommen wurde, liegt heute die Möglichkeit vor, daß diese Intelligenzstörungen durch apraktische Handlungen vorgetäuscht werden können *(Hartmann)*.

Im Beginn können beim Hirntumor natürlich auch alle psychischen Symptome fehlen; später namentlich dann, wenn kein starker Hydrocephalus oder keine Hirnschwellung eintritt.

Von den Krämpfen rechnet man heutzutage nur die allgemeinen, ganz der klassischen Epilepsie gleichenden Konvulsionen zu den Allgemeinsymptomen, während die umschrieben auftretenden und nach gewissen Regeln sich ausbreitenden sogenannten *Jackson*schen Krämpfe als eines der sichersten Herdsymptome bei Erkrankungen der vorderen Zentralwindung angesehen werden. Doch ist es immerhin wichtig, darauf hinzuweisen, daß auch diese umschriebenen Krämpfe unter Umständen als Fernsymptome bei Tumoren jedes beliebigen Sitzes auftreten können; hier wird wohl der Eintritt von entsprechenden umschriebenen Lähmungen für die Zentralwindungen entscheiden. Allgemeine epileptische Krämpfe können jedenfalls bei jedem Sitze des Tumors eintreten; ziemlich früh und als fast einziges Symptom scheinbar häufig bei Stirnhirntumoren. Man muß bei Auftreten von epileptischen Anfällen im späteren Leben also immer auch an Tumor denken und genau nach andern Tumorsymptomen, speziell nach der Stauungspapille suchen.

Auch auf eine Körperhälfte beschränkte Krampfanfälle kommen bei Tumoren vor, die dann wenigstens auf die Seite der Erkrankung hinweisen. Sowohl allgemeine wie halbseitige Krämpfe können in Form eines Status epilepticus oder hemiepilepticus auftreten. An die Krämpfe können sich auch psychische Störungen anschließen. Leichte, dem petit mal ähnelnde vorübergehende Absenzen sind bei Tumoren im ganzen selten; einige Male sind an Stelle der Krampfanfälle paroxysmenartige Lähmungen beobachtet.

Tonische, nur mit konvulsiblem Muskelzittern verbundene Krampfanfälle, bei denen der ganze Körper, speziell auch der Rumpf eine tetanusähnliche Stellung einnimmt — tetanus like seizures, *Hughlings-Jackson* — sind jedenfalls am häufigsten bei Geschwülsten der hinteren Schädelgrube, speziell des Kleinhirnes; sie werden hier noch unter den Lokalsymptomen genauer besprochen werden. Auch die den Krämpfen manchmal vorausgehenden oder sie ganz ersetzenden Parästhesien (sensible Epilepsie) kommen meist nur in beschränkten Gebieten vor, so daß auch sie nicht selten lokaldiagnostisch verwertbar sind.

Das wichtigste Allgemeinsymptom des Hirntumors ist die Stauungspapille. Sie ist vor allem ein objektives Zeichen einer organischen Erkrankung des Gehirns, während die übrigen bisher beschriebenen Symptome alle auch bei sogenannten funktionellen Leiden vorkommen können und teilweise selbst subjektiver Natur sind. Ferner läßt ihr Vorkommen an sich schon eine starke Vermutung auf Tumor zu, da sie z. B. nach *Oppenheim* in 90 von 100 Fällen durch dieses Leiden bedingt wird.

Die Stauungspapille wird — darin stimmt heute die große Mehrzahl der Augen- und Nervenärzte überein — bedingt durch einen Hydrops in den Scheiden des Nervus opticus, der zu einem Ödem des Sehnerven selber und namentlich der Papille und schließlich zur Atrophie des Sehnerven führt. Entzündliche Prozesse spielen dabei kaum oder wenigstens sehr selten eine Rolle. Bedingt ist die Stauung in den Sehnervenscheiden durch den allgemeinen Hydrops ventriculorum, und sie verschwindet, wenn dieser z. B. durch Entfernung des Tumors oder durch Aufhören seiner stauenden Eigenschaften zur Resorption kommt. Im allgemeinen wird deshalb bei großen Tumoren oder bei solchen, die besonders leicht zu einem starken Ventrikelhydrops führen, die Stauungspapille am stärksten und am frühesten auftreten; doch bestehen hier manchmal schwer erklärliche Ausnahmen. Bei Tumoren der mittleren Schädelgrube kann es vorkommen, daß sie die Subarachnoidalräume zum Sehnerven direkt verlegen und damit eine Stauungspapille unmöglich machen; Tumoren im Hirnstamm verlaufen häufig ohne Sehnervenschwellung, vermutlich weil sie oft nicht zu einer erheblichen Vermehrung des Schädelinhaltes führen. Nach *Reichardt* wird eine Vermehrung des Schädelinhalts bei Tumoren auch durch eine Hirnschwellung hervorgerufen, und diese kann bei großen Tumoren gering, bei kleinen stark sein; damit würden manche der oben erwähnten Ausnahmen erklärt werden können.

Die Stauung der Papille der Sehnerven kann zuerst gering sein, dann ist das Bild von dem einer Neuritis optica nicht zu unterscheiden. Später tritt dann eine mehr oder weniger starke Schwellung ein, so daß zuletzt die Papille kaum mehr von der übrigen Netzhaut abzugrenzen ist. In selteneren Fällen entspricht das Bild mehr dem der Retinitis

albuminurica. Blutungen in der Netzhaut und Verfettungen derselben sind nicht selten und bedeuten eine üble Prognose für das Sehen. Allmählich — wenn die Krankheit unbeeinflußt weiterschreitet — tritt unter Rückgang der Stauung Atrophie der Sehnerven ein. Zur Norm zurück bildet sich die Stauungspapille nach operativer Entfernung oder spontanen Rückbildung des Tumors, nach Abfluß des angestauten Liquor cerebrospinalis entweder auch spontan oder nach sogenannter Palliativtrepanation, oder dadurch — dann aber nur vorübergehend und nur bei Kindern —, daß sich der Tumor durch Sprengung der Schädelnähte und Vergrößerung des Schädels Raum schafft.

Auch bei schwerer Stauungspapille kann die Sehschärfe, das Gesichtsfeld und die Farbenempfindung normal sein; erst mit Rückgang der Stauung und Eintritt der Atrophie nimmt die Sehschärfe meist rasch ab und tritt schließlich volle Erblindung ein. Besonders gefährlich in dieser Beziehung sind Geschwülste der hinteren Schädelgrube und solche, die den Sehnerven direkt betreffen; in den letzteren Fällen gehen der Erblindung meist sehr charakteristische Gesichtsfeldeinengungen vorher.

Eine einseitige Stauungspapille wird immer vermuten lassen, daß der Tumor auf der gleichen Seite sitzt; am ersten kommt das noch bei solchen Geschwülsten vor, die direkt den Sehnerven oder den Tractus angreifen. Doch ist die Seitendiagnose aus diesem Befunde allein nur mit Vorsicht zu stellen.

In der neueren Zeit hat man öfter wie früher, während des ganzen Verlaufs des Leidens die Stauungspapille vermißt; das kommt daher, daß namentlich Großhirntumoren jetzt oft früher operiert werden, als Stauungspapille vorhanden ist. Sonst ist das dauernde Fehlen der Stauungspapille jedenfalls sehr selten.

Melliturie ist besonders bei Tumoren in der Medulla oblongata, einige Male auch bei Cysticerken im vierten Ventrikel beobachtet; Polyurie und Polydipsie bei solchen in der Chiasmagegend, Sphincterlähmungen als eigentliche Tumorsymptome kommen kaum vor; Secessus inst. sind natürlich die Regel, wenn der Kranke erst benommen ist. *Eduard Müller* gibt an, daß bei Tumoren der hinteren Schädelgrube und der Hypophyse Amenorrhoe eintreten könne; bei gleichzeitigem Erbrechen könne man dann an Gravidität denken. Temperaturstörungen ohne sonstige deutlich nachweisbare Ursachen sollen bei Tumoren des Hirnstammes vorkommen können; ich sah sie einmal bei einem Vierhügeltumor, der allerdings ein Tuberkel war. Auch nach gehäuften Krampfanfällen kommen sie vor.

Wichtig ist es, noch einiges über die von seiten der Schädelknochen ausgehenden Symptome beim Hirntumor zu sagen. Zuerst die perkutorische Empfindlichkeit. Sie kann diffus über den ganzen Schädel sich verbreiten und hat dann keine große klinische Bedeutung; sie kann aber, namentlich wenn ein Tumor nahe der harten Hirnhaut oder am Schädelknochen selbst sitzt, auch sehr umschrieben sein und dann lokaldiagnostische Bedeutung gewinnen. Doch ist die umschriebene perkutorische Empfindlichkeit immer nur mit großer Vorsicht zu verwerten, da sie auch bei tief sitzenden Geschwülsten vorkommt. Am deutlichsten wird sie dann sein, wenn der Tumor direkt den Knochen anrespektive durchbohrt, was sowohl an der Schädelkapsel, bei gewissen

Sarkomen, als an der Basis vorkommt; in letzterem Falle kann der Tumor sich auch durch die Nase entleeren und dann eine Besserung eintreten. Bei Tumoren, die das Schädeldach perforieren, tritt manchmal auch Ödem der Kopfhaut ein.

In manchen Fällen finden sich bei Beklopfen der Schädelknochen bei Geschwülsten auch eigentümliche Veränderungen des Perkussionsschalles. Dieser, der normaliter leer ist, kann einen tympanitischen Beiklang erlangen oder an das Geräusch des zersprungenen Topfes — Bruit de pot fêlé — erinnern. Tympanie kommt allein, bruit de pot fêlé nur mit Tympanie zusammen vor. Beide Geräusche können diffus oder umschrieben vorkommen. Die Tympanie ist wohl ein Zeichen einer allgemeinen oder umschriebenen Verdünnung des Schädelknochens. Das Bruit de pot fêlé, auf deutsch auch „Scheppern" genannt, habe ich die letzteren Jahre nur noch in größerer Ausdehnung in der Nähe der Coronarnähte gefunden, und zwar handelte es sich fast stets um Kleinhirntumoren bei nicht mehr ganz jungen Kindern; ich glaube, daß hier infolge des starken Hydrocephalus eine Trennung der Schädelnähte eingetreten war; in einigen Fällen klafften sie schließlich weit und hatte der Kopf an Umfang sehr zugenommen.

Auskultatorische Phänomene. — Arteriengeräusche finden sich am ersten noch bei Aneurysmen, aber auch wenn ein Tumor der Basis ein Gefäß komprimiert; in einem meiner Fälle ging ein blasendes Geräusch von der Vena magna Galeni aus, die gespannt über einen Zirbeldrüsentumor verlief.

Lokalsymptome und Lokaldiagnose des Hirntumors.

Über die Häufigkeit, mit der man bei Hirngeschwülsten nicht nur die allgemeine Diagnose stellen kann, sondern auch angeben kann, in welchem Teile des Gehirns er sitzt, lauten die Angaben der Autoren sehr verschieden. Ich selber habe früher in 80%, jetzt in 75% aller mir zugehenden Fälle eine Lokaldiagnose gewagt, und diese war in den Fällen, wo ich die Probe darauf durch eine Operation oder die Autopsie machen konnte, mit wenigen Ausnahmen richtig. Im allgemeinen wird die Lokaldiagnose am sichersten sein können, wenn die Allgemeinsymptome sehr gering sind und namentlich die Benommenheit fehlt; das kann zum Beispiel bei den Tumoren der Zentralwindungen dahin führen, daß man zwar genau den Sitz der Krankheit bestimmen kann, aber nicht sicher ist, daß es sich um einen Tumor handelt. Namentlich können auch tief im Marke sitzende, langsam wachsende und infiltrierende Geschwülste die Lokalsymptome vermissen lassen; hier können aber schwere Allgemeinsymptome bestehen.

Centrum semiovale und große Ganglien.

Tumoren im Centrum semiovale führen unter Umständen zu einer langsam eintretenden gekreuzten cerebralen Hemiplegie, manchmal auch zu Krämpfen, die mit einem Male in den ganzen gekreuzten Seiten eintreten, oder, wenn sie an umschriebenen Stellen einsetzen, doch in dieser Beziehung eine volle Regelmäßigkeit vermissen lassen. Reichen die

Tumoren mehr nach hinten, so kann zur Hemiplegie auch Hemianästhesie, eventuell auch Hemianopsie oder Hemichorea respektive Hemiathetose hinzutreten. Aus letzteren Symptomen hat man auch auf eine Beteiligung der großen Ganglien, speziell des Sehhügels, geschlossen; sicher ist wohl, daß die von *Nothnagel* beschriebene Facialislähmung, die sich auf mimische und emotionelle Bewegungen beschränkt, mit einer Läsion dieses Zentralganglions zusammenhängt. Als Fernwirkungen entstehen bei Druck auf die Basis cranii nicht selten partielle oder totale Oculomotoriuslähmungen.

Stirnhirn.

Es ist sehr unwahrscheinlich und wird auch durch neuere Arbeiten — sowohl diese Ansicht verteidigende *(P. Schuster, Coombs-Knapp)* wie angreifende *(Eduard Müller)* — nicht gestützt, daß bei Tumoren des Stirnhirnes die Intelligenzstörungen besonders deutlich sind. Richtig ist, daß bei Geschwülsten dieses Sitzes oft die Benommenheit und die Schlafsucht sehr stark sind, da sie sehr groß werden können, ehe sie bei der Entfernung von den lebenswichtigen Zentren der Medulla oblongata zum Tode führen. Nicht so selten ist bei Geschwülsten dieses Sitzes die sogenannte Witzelsucht — *Oppenheim* — beobachtet; doch kommt sie zum Beispiel auch bei Kleinhirntumoren vor.

Eine Störung des Gleichgewichts beim Stehen und Gehen habe ich zuerst als charakteristisch für das Stirnhirn unter dem Namen „frontale Ataxie" beschrieben. Auf ihre Pathogenese will ich hier nicht eingehen: *Zingerle* schiebt sie auf eine Beteiligung des Balkens und *Hartmann* möchte sie neuerdings als Apraxie der Beine bezeichnen. Jedenfalls wird ihre Häufigkeit bei Stirnhirntumoren allgemein anerkannt und damit auch die Schwierigkeit der Differentialdiagnose des Kleinhirn- und Stirnhirntumors in einzelnen Fällen.

Für die Beziehungen des Stirnhirns zur Rumpfmuskulatur, auf deren Schwächung die Stirnhirnataxie vielleicht beruht, spricht auch das Vorkommen tonischer Muskelstarre im Nacken und Rücken — Opisthotonus — bei Tumoren dieses Sitzes.

Über die Aphasie bei linkseitigen Stirnhirngeschwülsten wird in einem besonderen Abschnitte gesprochen werden.

Über die bei den Stirnhirntumoren vorkommenden Nachbarschafts- und Fernsymptome gibt die nachstehende Tabelle Auskunft, die zugleich eine Differentialdiagnose zwischen Stirnhirn- und Kleinhirnsymptomen enthält:

Frontale Ataxie	Cerebellare Ataxie
zeigt als Begleitsymptome:	
Monoparesen oder auch alternierende (s. o.) Hemiparesen, eventuell motorische Aphasie; im Beginn der letzteren vielleicht dysarthrische Störungen. Rumpfmuskelschwäche?	Entweder keine spastischen Extremitätenlähmungen oder Paraparesen, seltener Hemiparesen auf der Seite des Tumors oder gekreuzt; häufiger Hemiplegia alternans; Bewegungsataxie des Armes, seltener auch des Beines auf der Seite des Tumors; wenn überhaupt, dann dysarthrische Sprachstörungen.

Jacksonsche oder auch allgemeine epileptische Konvulsionen; manchmal auch tonische Krämpfe der Rumpfmuskulatur oder tonische Verbiegung des Kopfes nach einer Seite mit Nackenstarre.	Keine Jacksonschen Krämpfe; wohl aber ebenfalls häufig Anfälle tonischer Konvulsionen, speziell der Rumpf- und Nackenmuskulatur mit Arc de cercle-Bildung.
Eventuell krampfhafte Ablenkung der Augen vom Tumor weg. Bei einseitigem Tumor keine Blicklähmung.	Bei Beteiligung des Pons, eventuell Blicklähmung nach der Seite des Tumors — auch mit gekreuzter Hemiplegie.
Bei Durchbruch nach der Basis — Läsion eines Opticus oder Tractus oder des Chiasma mit einseitiger Erblindung oder gekreuzter resp. bitemporaler Hemianopsie, einseitige Anosmie, Abducens-, seltener meist partielle Oculomotoriuslähmung, Supraorbitalneuralgie. In diesen Fällen auch manchmal alternierende Hemiplegie durch Lähmung der wechselständigen Extremitäten. Ebenso unter diesen Umständen manchmal zunächst einseitige schwere Stauungspapille mit Blutungen in der Netzhaut, die sonst bei Stirnhirntumoren ein Spätsymptom ist. Exophthalmus auf Seite des Tumors.	Häufig früh doppelseitige Erblindung aus schwerer Stauungspapille; nie homonyme Hemianopsie. Doppelseitige nucleare Augenmuskellähmungen, Lähmung auch anderer Nerven der hinteren Schädelgrube, speziell des Facialis, Acusticus und Trigeminus, sowie des 9., 10. und 11. Hirnnerven alternierend mit Extremitätenlähmung.
Im Anfang geringer Kopfschmerz. Später Kopfschmerz meist im Vorderkopfe, aber auch im Hinterkopfe, sogar mit Nackenstarre.	Von Anfang an starker Kopfschmerz mit Erbrechen, Pulsverlangsamung und Schwindel, Kopfschmerz meist im Hinterkopfe, oft mit Nackenstarre; oft aber auch in der Stirn, manchmal mit dem Tumorsitze gekreuzt.
Witzelsucht? Im Terminalstadium starke Benommenheit.	Psychische Symptome mehr zurücktretend; vorübergehende Benommenheit durch wechselnden Hydrocephalus internus.
Eventuell umschriebene perkutorische Empfindlichkeit und Tympanie.	Häufig allgemeine Tympanie mit Scheppern vor allem bei Kindern.

Zentralwindungen.

Man nimmt heutzutage allgemein an, daß nur die vordere Zentralwindung ein motorisches Gebiet ist. In diesem Gebiete liegen die motorischen Zentren so, daß nahe an der Medianfurche die Zentren für das Bein, mehr in der Mitte die für die Arme, und nach der Sylvischen Grube zu die für Gesicht, Zunge, Schlund, Kaumuskeln und Kehlkopf gelagert sind. Die Rumpfmuskulatur hat ihr Rindenzentrum wahrscheinlich zwischen den Arm- und Beinregionen. Manche der Zentren, zum Beispiel die für die Kaumuskeln und für den oberen Facialis, innervieren die doppelseitigen Muskeln, so daß bei ihrer Reizung doppelseitige Krämpfe vorkommen können, während bei ihrer einseitigen Zerstörung gekreuzte Lähmungen fehlen können. Die hinteren Zentralwindungen enthalten sensorische Zentren, die sich von da kontinuierlich in die oberen Scheitelwindungen verbreiten. Ihre Läsion bedingt Störungen des stereognostischen Sinnes, des Tastsinnes und der Tastlokalisation. Ausgesprochene Störungen des Schmerz- und Temperatursinnes weisen immer auf eine Beteiligung der hinteren Partien der inneren Kapsel hin. Hier sollen die Symptome der Tumoren der vorderen und hinteren Zentralwindung zusammen besprochen werden, da der Tumor sich selten auf eines dieser beiden Gebiete beschränkt.

Die Charakteristica der durch Tumoren in den einzelnen Gebieten der Zentralwindungen hervorgerufenen Krankheitsbilder in Symptomen und Verlauf sind also folgende: Lokale, in einzelnen Muskelgebieten beginnende erst tonische, dann klonische Krämpfe mit einleitenden (Aurasymptome) Parästhesien oder Schmerzen in demselben Gebiete; dann Ausbreitung der Krämpfe nach den Gesetzen der topographischen Lokalisation der einzelnen Muskelgruppen in der Hirnrinde; allmählich Eintreten von Lähmung, zunächst nur als vorübergehende Erschöpfung nach den Krämpfen, dann als dauernde Monoplegie oder partielle Monoplegie im zuerst krampfenden Gebiete; allmählich kombinierte Monoplegien, dann Hemiplegie durch Zerstörung der ganzen motorischen Zone. Auch die Lähmungen breiten sich nach den Gesetzen der topographischen Lokalisation aus; ist ein Zentrum ganz zerstört, so beginnen die Krämpfe nicht mehr in den von ihm abhängigen Muskeln, sondern in denen, die in benachbarten Zentren innerviert werden. Manchmal auch gerade im Anfang allgemeine, später partielle Krämpfe. Nur selten gleichzeitiges Einsetzen von Krämpfen und nicht zurückgehender Lähmung schon im Beginn der Erkrankung — etwa durch Blutung in die Geschwulst. Nicht selten auch zwischen den eigentlichen Anfällen fortwährende Reizerscheinungen in Form von Tics oder fasciculären Zuckungen in den vom erkrankten Gebiete abhängigen Muskeln (Epilepsia continua). Im gelähmten Gebiete können alle objektiven Sensibilitätsstörungen fehlen und tun das in der Tat häufig; sind sie vorhanden, so beschränken sie sich auf den stereognostischen Sinn, das Tastgefühl und die Tastlokalisation und eventuell das Lagegefühl. Schmerz- und Temperatursinn sind nie gestört. Häufiger als Anästhesien sind Parästhesien und Schmerzen; manchmal auch in Anfällen sogenannter sensibler Epilepsie.

Der lokale Krampf ist im allgemeinen für die Differentialdiagnose nicht so sicher zu verwerten wie die lokale Lähmung; am sichersten ist die Lokaldiagnose, wenn der lokale Krampf allmählich in eine lokale Lähmung übergeht. Manchmal erzeugt der Tumor an der Stelle seines Sitzes nur Parästhesien und erst in seiner Umgebung wird der Reiz so stark, daß von da aus Krämpfe entstehen. In solchen Fällen können die Parästhesien für die Lokaldiagnose von größerer Bedeutung sein als die Krämpfe. Subcorticale Tumoren können auch umschriebene Anfälle erzeugen; der Einsatz und Verlauf der Konvulsionen ist dann aber fast nie so gesetzmäßig wie bei Rindentumoren.

Gerade bei den Tumoren der Zentralwindungen sind oft die Lokalerscheinungen sehr viel sicherer und prägnanter vorhanden als die Allgemeinsymptome. So kommt es, daß hier oft eine genaue Diagnose des Sitzes der Affektion möglich ist, während man die Tumornatur des Leidens noch keineswegs sicher behaupten kann. Umschriebene Muskelkrämpfe kommen auch als Ausdruck einfacher Epilepsie vor, ebenso bei manchen Giftwirkungen; sie können sich auch dann mit passageren Lähmungen verbinden. Umschriebene Krämpfe, Lähmungen und allgemeine Tumorsymptome, kurz die ganze Symptomatologie des Zentralwindungstumors, aber mit Ausgang in Heilung oder mit negativem, autoptischem Befunde finden sich auch in einer großen Anzahl der ätiologisch noch unklaren Fälle von Pseudotumor cerebri *(Nonne)*.

Parietalwindungen.

Bei den Symptomen der Parietalwindungstumoren müssen wir die oberen und unteren Windungen und die rechte und linke Seite unterscheiden. Bei Sitz des Tumors in den unteren Parietalwindungen links — Gyrus supramarginalis und angularis — entstehen bei Rechtshändern Sprachstörungen, die weiter unten im Zusammenhange besprochen werden sollen. Tumoren der oberen Parietalwindungen erzeugen in besonders klarer Weise diejenigen Sensibilitätsstörungen, die ich oben für die Zentralwindungstumoren, wenn diese die hintere Zentralwindung ergreifen, beschrieben habe; also vor allem Störungen des Lagegefühls, des Muskelsinnes, manchmal auch eine Bewegungsataxie, des stereognostischen Sinnes und der Tastempfindung an den gekreuzten Extremitäten. Charakteristisch für die Parietaltumoren ist, daß diese Sensibilitätsstörungen lange Zeit ohne motorische Symptome bestehen können, die dann erst als Nachbarschaftssymptome von seiten der vorderen Zentralwindung eintreten. Andere Nachbarschaftswirkungen — gekreuzte Hemianopsie — und sensorische Aphasie bei linkseitigen Tumoren werden durch Druck auf die Hinterhaupts- respektive Schläfenlappen ausgelöst.

Liepmann fand gekreuzte motorische Apraxie bei Affektion dieser Gegend; ich selber eine besondere Form der Seelenlähmung, auf die ich hier nicht nicht weiter eingehen kann.

Gleichseitige oder gekreuzte totale oder partielle Oculomotoriuslähmung ist öfter bei Parietallappentumoren gefunden, besonders oft eine gekreuzte Ptosis. Es handelt sich hier wohl um eine Fernwirkung auf den dritten Nerven an der Basis cranii.

Schläfenwindungen.

Bei Tumoren im linken Schläfenlappen entsteht bei Rechtshändern sensorische Aphasie. Rechtsseitige Schläfenlappentumoren lassen sehr oft alle Lokalsymptome vermissen. Einseitige Schläfenlappengeschwülste machen jedenfalls nur selten gekreuzte Taubheit; einmal ist aber bei doppelseitigen Tumoren dieses Sitzes beiderseitige Taubheit beobachtet. Anfälle epileptischer Natur, wenn sie von Affektionen der Schläfenlappen ausgehen, können eine deutliche Gehörsaura — starkes Ohrensausen — zeigen. In das vordere untere Ende der Schläfenlappen — Gyrus hippocampi und Uncus — verlegt man das Geschmacks- und Geruchszentrum. Bei Affektionen dieser Gegend ging manchmal einem Krampfanfall die Empfindung eines sehr unangenehmen Geruches und Geschmackes mit Schmeckbewegungen der Zunge als Aura vorher. In sehr seltenen Fällen ist bei doppelseitiger Zerstörung dieser Zentren auch Anosmie beobachtet.

Das häufigste Nachbarschaftssymptom der Schläfenlappen ist Hemianopsie; bei linkseitigem Sitze auch optische Aphasie durch Druck auf die Hinterhauptslappen respektive die unteren Scheitellappen. Auch *Jackson*sche Anfälle können von seiten der motorischen Zentren und sensibelmotorische Hemiplegie durch Läsion der inneren Kapsel bedingt sein. Eine Hemiplegie kann auch durch Druck auf die Hirnschenkel entstehen. Als Fernsymptome kommen auch hier gleichseitige Augenmuskellähmungen vor.

Hinterhauptslappen.

Das charakteristische Symptom für die Tumoren eines Hinterhauptslappens ist die homonyme gekreuzte Hemianopsie, die sich ebenso wie bei Erweichungsherden manchmal langsam aus einer Quadrantenhemianopsie entwickelt. Tumoren der Rinde und solche des Markes auf der rechten Seite können sich lange Zeit auf dieses einzige Symptom beschränken; bei Tumoren im Marke der linken Occipitallappen werden wichtige, der Sprachfunktion dienende Assoziationsbahnen, die beide Sehzentren mit dem sensorischen Sprachzentrum verbinden, zerstört; dadurch entsteht Alexie und sogenannte optische Aphasie zugleich mit Hemianopsie.

Als Reizerscheinungen von seiten der Hinterhauptslappen sind Anfälle von Flimmerskotom und auch echte, manchmal im gekreuzten Gesichtsfelde auftretende Halluzinationen beobachtet.

Bei Hemianopsie durch Tractusläsion kann hemianopische Pupillenstarre bestehen; auch andere Hirnnervenlähmungen dürften dann aber nicht fehlen; Hemianopsie durch Läsion eines äußeren Kniehöckers dürfte Symptome von seiten der hinteren Partien der inneren Kapsel nicht vermissen lassen.

Einige Male trat bei Hinterhauptslappentumoren als Nachbarschaftssymptom cerebellare Ataxie auf.

Balken.

Durch *Liepmann* wissen wir, daß die linke Hemisphäre auch für Willensakte der linken, in der Hauptsache von der rechten Gehirnhälfte innervierten Extremitäten eine Bedeutung hat, so daß bei bestimmt gelagerten linkseitigen Hirnherden eine Apraxie der linken, speziell der oberen Extremität eintritt. Die nötigen Leitungsbahnen müssen vom linken Hirn zum rechten durch den Balken gehen. In der Tat ist bei Balkentumoren bei Rechtshändern schon einige Male linkseitige und bei Linkshändern rechtseitige Apraxie beobachtet. Auch die Balkenataxie *(Zingerle)* will *Hartmann* als Apraxie der Beine auffassen.

Bei der Lage der Balkentumoren ist es leicht erklärlich, daß bei ihnen nicht so selten paraparetische Symptome eintreten, die nicht ganz symmetrisch sind und die sich, wenn der Tumor mehr nach hinten sitzt, mit sensiblen Störungen und sogar mit hemianopischen Sehstörungen verbinden können. Zum Unterschiede gegen Tumoren im Hirnstamme fehlen bei diesen Tumoren die Hirnnervenlähmungen. Als Fernwirkung eines weit hinten sitzenden Balkentumors ist auch cerebellare Ataxie beobachtet. Allgemeinsymptome pflegen bei Balkentumoren spät einzutreten. Gerade bei Balkentumoren wäre eine bedeutende Störung der Intelligenz wohl zu erklären; doch könnte sie auch durch Apraxie vorgetäucht werden *(Hartmann)*.

Sprachregionen.

Tumoren in der Gegend der linken dritten Stirnwindung rufen motorische, in der ersten Schläfenwindung links sensorische Aphasie

hervor. Bei Tumoren pflegen aber die betreffenden Krankheitsbilder noch seltener ganz charakteristisch zu sein wie bei Erweichungsherden. Von der Alexie und optischen Aphasie bei Tumoren in der Gegend des linken Gyrus angularis und des Markes des linken Occipitallappens ist schon gesprochen.

Tumoren, namentlich extracerebrale, im Gebiete der motorischen Sprachregion können im Anfang auch mehr artikulatorische Sprachstörungen bedingen und erst allmählich zur Aphasie führen. Während der *Jackson*schen Krämpfe, die durch linkseitige Zentralwindungstumoren bedingt werden, besteht fast immer motorische Aphasie.

Kleinhirn.

Die Lokalsymptome bei Tumoren des Kleinhirnes sind 1. die sogenannte cerebellare Ataxie; 2. ein echter Drehschwindel, der meist auch mit Nystagmus verbunden ist; 3. nystagmische Zuckungen und andere Störungen in der Stellung der Augenachsen auch außerhalb der Schwindelanfälle und 4. eine bei einseitigen Tumoren auf der Seite der Erkrankung auftretende Bewegungsataxie, die vor allem die oberen Extremitäten betrifft.

Die cerebellare Ataxie zeigt sich in leichteren Fällen durch einen taumelnden, unsicheren und von der geraden Linie abweichenden Gang, der sehr an den bei leichter Trunkenheit erinnert. Häufig kommt es dabei vor, daß der Rumpf eine Neigung hat, nach hinten umzusinken, ober beim Gehen gleichsam stehen zu bleiben, während die Beine vorwärts streben (Asynergie cerebelleuse). In schweren Fällen ist das Stehen und Gehen überhaupt unmöglich. Manchmal tritt beim Gehen auch typischer tabischer Hahnentritt auf, und beim Liegen Bewegungsataxie der Beine (s. Symptom 4). Die cerebellare Ataxie ist bei Wurmtumoren am stärksten, kommt aber auch bei Hemisphärentumoren vor.

Der Schwindel ist ein echter Drehschwindel. Tritt er anfallsweise auf, so verbindet er sich oft noch mit Erbrechen und gleicht so ganz dem *Menière*schen. Meist ist er auch mit Nystagmus verbunden, und man kann ihn und den Nystagmus durch Bewegungen des Kopfes oder Drehen auf dem Drehstuhl hervorrufen und den Schwindel so objektivieren.

Der Nystagmus außerhalb der Anfälle tritt meist nur hervor, wenn man die Augen stark nach der Seite einstellen läßt, seltener auch bei Blickrichtung nach oben. Der seitliche Nystagmus ist entweder nur nach der Seite des Tumors hin vorhanden, oder hier grobschlägiger und langsamer, nach der andern Seite feinschlägiger und rascher. Manchmal kommt es auch zu einer Art Blicklähmung nach der Seite des Tumors oder zu dauernder Schielstellung der Augen.

Der Nystagmus und der Schwindel werden anatomisch erklärt durch Läsion des *Deiters*schen Kernes, der einerseits mit dem Vestibularnerven und andrerseits mit den Augenmuskelkernen in Verbindung steht. Die Bewegungsataxie, die, wie gesagt, bei einseitigen Tumoren die gleiche Seite und meist vor allem den Arm betrifft, ist nicht an Störungen der Sensibilität, besonders auch nicht an solche des Lagegefühls geknüpft.

Hierher gehört auch die Adiadokokinesie *Babinskis*: eine Unfähigkeit zur Ausführung rasch hintereinander folgender antagonistischer Bewegungen, z. B. der Pronation und Supination. Einseitige, dem Tumor gleichzeitige schlaffe Paresen der Extremitäten habe ich nie beobachtet.

Für die Diagnose der Kleinhirntumoren sind die Nachbarschaftssymptome besonders wichtig. Sie gehen aus von den Vierhügeln, dem Pons und der Medulla oblongata und den Nerven der hinteren Schädelgrube. Druck auf die Vierhügel erzeugt nucleare Augenmuskellähmungen und verstärkt vielleicht die Ataxie. Die Symptome, die durch Druck auf den Pons und die Medulla oblongata hervorgerufen werden, sollen bei den Tumoren dieser Gegenden selbst genau besprochen werden; hier nur soviel, daß hier einseitige, mit dem Tumor gleichseitige oder gekreuzte spastische Hemiplegien oder auch Paraplegien meist ohne Sensibilitätsstörungen beobachtet werden; dann Störungen von seiten der im Hirnstamme entspringenden Hirnnerven, die, wenn sie, was aber durch Druck auf den Hirnstamm selten vorkommt, einseitig betroffen werden, sich mit gekreuzten Hemiplegien zu verschiedenartigen alternierenden Hemiplegien verbinden können; auch eine echte Blicklähmung durch Kompression des Pons kann so zustande kommen.

Hirnnervenläsionen an der Basis betreffen vor allen Dingen den 5., 7. und 8. Hirnnerven; es können aber auch die Augenmuskelnerven, besonders der Abducens und der 9.—12. Nerv betroffen werden. Genaueres folgt auch hier bei den Tumoren der hinteren Schädelgrube. Diese basalen Läsionen sind häufig einseitiger Natur und finden sich am häufigsten, wenn der Tumor einer Hemisphäre nach unten und vorn wächst. Sie sind deshalb für die Seitendiagnose besonders wichtig.

Bei Ergriffensein der mittleren Kleinhirnschenkel hat man Rollbewegungen um die Längsachse beobachtet, die bei rechtseitigem Sitze in der Richtung eines in den Kopf hinein, bei linkseitigem herausgedrehten Korkziehers erfolgen. Von den übrigen Kleinhirnschenkeln kennen wir keine sicheren Krankheitssymptome.

Als Fernwirkung ist bei Kleinhirntumoren manchmal Hemianopsia bitemporalis und Anosmie beobachtet worden, durch ein blasiges Vorstülpen des Bodens des 4. Ventrikels infolge von starkem Hydrocephalus internus.

Die Kopfschmerzen pflegen beim Kleinhirntumor sehr stark zu sein: sie sitzen meist im Hinterkopfe und können sich mit Nackensteifigkeit verbinden; nicht selten aber besteht auch Stirnkopfschmerz; bei einseitigen Tumoren manchmal gekreuzt mit dem Sitze desselben. Erbrechen ist oft sehr quälend; es tritt häufig morgens früh beim Erwachen auf; die Stauungspapille wird sehr stark, verbindet sich mit Retinalblutungen und Verfettungen und führt oft schnell zur Amaurose und nachfolgender Sehnervenatrophie. Von Konvulsionen sind nicht selten tonische mit Opisthotonus und Arc du cercle-Bildung und konvulsivischem Zittern der Muskeln; die Arc du cercle-Stellung kann auch dauernd bestehen (Tetanus like seizures; cerebellar attitude, *Hughlings-Jackson*); doch kommen auch *Jackson*sche Anfälle bei Kleinhirntumoren vor.

Nach *Turner* besteht oft eine dauernde Drehung des Kinnes vom Tumor weg und gleichseitige Neigung des Kopfes nach der Seite des Tumors; nach *R. Schmidt* liegen die Kranken oft andauernd auf der Seite

des Tumors. Bei Kindern kann es infolge des starken Hydrocephalus zu einer Sprengung der Schädelnähte und einer Vergrößerung des Kopfes kommen; dann besteht auch meistens ausgeprägtes Bruit de pot fêle in der Gegend der Kranznaht. Wegen der Nähe der Medulla oblongata sind namentlich sub finem vitae Herz- und Atemstörungen sehr häufig; nicht selten ist ein plötzlicher, im Moment nicht erwarteter Tod.

* * *

Die Differentialdiagnose des Kleinhirn- und Stirnhirntumors ist oben schon besprochen; die sehr schwierige zwischen Vierhügel- und Kleinhirntumor wird im nächsten Abschnitte besprochen werden. Die Unterscheidung eines Tumors im Kleinhirn, im Pons und an der Basis der hinteren Schädelgrube kann bei Ausbildung aller Symptome unmöglich sein, wohl aber kann sie möglich sein, wenn die allmähliche Entwicklung des Leidens bekannt ist.

Die Seitendiagnose ist schon aus Kleinhirnsymptomen möglich, wenn einseitige Bewegungsataxie besteht; sie wird aber viel sicherer bei einseitigen Pons- und besonders bei einseitigen Hirnnervensymptomen. Für die Diagnose eines Wurmtumors würde die Schwere der Ataxie in die Wagschale fallen, namentlich wenn sie von Herdsymptomen lange allein und ohne Nachbarschaftssymptome besteht.

Vierhügel.

Folgende Symptome erlauben die Diagnose auf einen Tumor der Vierhügel.

1. Eine Ophthalmoplegie, die das ganze Krankheitsbild beherrscht, in den typischen Fällen das erste Symptom bildet und auf der Höhe Augenmuskeln beider Seiten, aber nicht ganz symmetrisch und nicht gleich stark befallen hat. Meist, aber nicht immer, ist der Abducens frei, nicht selten auch die inneren Augenmuskeln, doch kommt Mydriasis, Akkommodationslähmung und reflektorische Papillenstarre vor; manchmal ist auch der Levator palpebrae superioris verschont.

2. Dazu eine Störung des Gleichgewichtes beim Stehen und Gehen, die ganz der cerebellaren Ataxie gleicht; meist handelt es sich um echte Démarche titubante, oft aber auch um eine mehr der tabischen gleichende Ataxie. In den Armen besteht Ataxie oder Tremor oder ein Mittelding von Ataxie und Tremor, seltener auch choreatische Bewegungen. Die ataktischen Erscheinungen sind für den Sitz des Tumors in den Vierhügeln besonders zu verwenden, wenn sie nach der Ophthalmoplegie eintreten — sie können aber auch hier erstes Symptom sein.

3. Eine, besonders eine einseitige Taubheit, die für ein Ergriffensein des mit dem tauben Ohre gekreuzten hinteren Vierhügels spricht.

4. Als Nachbarschaftssymptom, besonders eine homonyme Hemianopsie nach der einen oder der anderen Seite oder auch eine Erblindung, respektive Amblyopie ohne Stauungspapille, aber eventuell mit Sehnervenatrophie, durch eine Kombination doppelseitiger homonymer Hemianopsien. Beides

kommt durch Läsion der Corpora geniculata lateralia zustande, und diese Läsion kann sich, wenn sie einseitig ist und dann gekreuzte Hemianopsie bedingt, mit dieser gleichseitigen, also mit dem Tumor gekreuzten Taubheit verbinden, was besonders charakteristisch sein würde.

Die Allgemeinerscheinungen können bei Vierhügeltumoren gering sein; namentlich kann, wie bei allen Hirnstammgeschwülsten, die Stauungspapille lange fehlen; vor allem, wenn es sich um Gliome oder Tuberkel handelt.

Ataxie und nucleare Augenmuskellähmungen sind auch bei Kleinhirntumoren und besonders bei solchen des Wurmes, bei dem die für das Kleinhirn so wichtigen Nachbarschaftssymptome von seiten der Nerven der hinteren Schädelgrube fehlen können, oft die hauptsächlichsten Symptome. Dann kann die Differentialdiagnose schwierig oder unmöglich sein. Sind in zweifelhaften Fällen multiple oder isolierte und vor allem einseitige Hirnnervenlähmungen der hinteren Schädelgrube vorhanden, so spricht das immer für das Kleinhirn. Für die Vierhügel spricht vor allem eine gekreuzte Hemianopsie oder auch eine doppelseitige Erblindung ohne Stauungspapille, die dann als Nachbarschaftssymptom von den Corpora geniculata aufzufassen ist. Ebenso eine eventuell mit der Hemianopsie gleichseitige, also gekreuzte ausgesprochene Taubheit. Auch eigentliche choreatische Bewegungen dürften bei Kleinhirntumoren sehr selten sein.

Tumoren der Zirbeldrüse machen dieselben Symptome wie die der Vierhügel. Einige Male ist hier als erstes Symptom doppelseitige Trochlearislähmung beobachtet. Noch recht dunkle Beziehungen bestehen zwischen der Zirbeldrüse und den Geschlechtsorganen — es ist bei Tumoren dieser Drüse sowohl übermäßige wie sehr geringe Entwicklung des Penis beobachtet worden. — Einmal wurde ich bei einem Falle, der hemianopische Störungen und Augenmuskellähmungen zeigte, bei dem aber auf der linken Kopfseite ein Gefäßgeräusch zu hören war, zur Annahme eines Aneurysma respektive Tumors der mittleren Schädelgrube links verleitet; es handelte sich aber um einen Zirbeldrüsentumor. Das Geräusch war in der Vena magna Galeni entstanden, die gespannt über den Tumor verlief.

Großhirnschenkel.

Das charakteristische Lokalsymptom der Großhirnschenkel ist die alternierende Hemiplegie des Oculomotorius und der Extremitäten. Die Augenmuskellähmung, die natürlich auf Seite des Tumors sitzt, kann partiell — oft mit Ptosis — beginnen und allmählich total werden. Die gekreuzte Hemiplegie ist eine spastische. Später kann der Tumor auch auf die andere Seite übergreifen und doppelseitige Oculomotoriuslähmung und Paraplegie auch mit Pseudobulbärparalyse bedingen. Ergreift der Tumor der Hirnschenkel auch die Schleife, so kommt zur gekreuzten Hemiplegie auch Hemianästhesie und Ataxie. Beginnt er hier, so kann die Ophthalmoplegie sich nur mit gekreuzten Sensibilitätsstörungen verbinden; auch gekreuzter Intentionstremor oder ein der Paralysis agitans ähnliches Zittern ist in solchen Fällen beobachtet worden. Als Nachbarschaftssymptome sind Lähmungen von Nerven der hinteren und mittleren Schädelgrube und gekreuzte Hemianopsie durch Ergreifen des Tractus opticus beobachtet.

Pons.

Charakteristische Symptome für Sitz eines Tumors im Pons sind: 1. Blicklähmung nach der Seite der Läsion und 2. alternierende Hemiplegien. Die Blicklähmung tritt ein, wenn der Tumor die Region eines Abducenskernes befallen hat; der Kranke kann dann beide Augen nicht über die Mittellinie nach der kranken Seite führen; es bleibt dabei auch der andersseitige Rectus internus zurück, der bei Konvergenzbewegungen normal arbeitet. Diese Blicklähmung ist, wenn sie isoliert eintritt, ein sicherer Beweis für den Sitz des Tumors in der Brücke selbst; ein solcher der Basis der hinteren Schädelgrube kann sie nur zusammen mit gekreuzter Extremitätenlähmung hervorrufen: eine Kombination, die natürlich aber auch bei Ponstumoren eintreten kann. Die alternierenden Hirnnerven- und Extremitätenlähmungen betreffen von den Hirnnerven am häufigsten den Facialis, nicht selten auch den Abducens; seltener den Trigeminus und Acusticus; der Hypoglossus kann zugleich mit den Extremitäten auf der anderen Seite gelähmt sein.

Sehr oft sind mehrere Hirnnerven zusammen betroffen. Es kann sowohl die Hirnnerven- wie die Extremitätenlähmung die erste im Krankheitsbilde sein; selten bestehen doppelseitige Hirnnervenlähmungen längere Zeit allein. Meist respektieren aber die Tumoren die Mittellinie nicht lange; es treten dann doppelseitige Hirnnerven- und Extremitätenlähmungen ein und schwere Bulbärsymptome; auch die Blicklähmung kann dann eine nach beiden Seiten werden, während nach oben und unten und in die Konvergenzstellung die Augen noch geführt werden können. Es ist nicht angängig, hier alle möglichen und wirklich beobachteten Gruppierungen der Lähmungen anzuführen, die namentlich auch noch durch die Beteiligung der sensiblen Bahnen sehr kompliziert werden können. Man kann sie sich bei Kenntnis der Anatomie des Hirnstammes selbst konstruieren. Ein kleiner Tumor, der einseitig im proximalsten Teile der Brücke sitzt, kann zunächst auch den Facialis cerebral auf der Seite der Extremitätenlähmung, also gekreuzt, lähmen und dann kann die Unterscheidung von einer Affection der inneren Kapsel schwierig sein.

In einzelnen Fällen von Ponstumor wurde Salivation, Albuminurie und Melliturie beobachtet; mehrmals auch Fieberattacken ohne sonstige Ursachen. Die Allgemeinsymptome können auch hier gering sein, namentlich kann die Stauungspapille lange fehlen.

Nachbarschaftssymptome von der Basis werden, wie leicht erklärlich, hier neue Symptome kaum bedingen; bei Druck auf das Kleinhirn wird namentlich Ataxie hinzutreten. Doch ist jedenfalls die Nachbarschaftswirkung eines Ponstumors auf das Kleinhirn meist weniger deutlich als die umgekehrte. Eine genaue Beobachtung des Verlaufes macht allein die Unterscheidung der drei Gruppen der Tumoren der hinteren Schädelgrube: Kleinhirn, Hirnstamm, Basis möglich.

Medulla oblongata.

Die Symptome einer Geschwulst im verlängerten Marke werden die einer langsam fortschreitenden Bulbärparalyse sein, nur daß 1. die

Beteiligung der in Betracht kommenden Hirnnerven eine sehr viel unregelmäßigere ist, nicht so symmetrisch wie bei der klassischen Bulbärparalyse; — daß 2. auch die sensiblen und sensorischen Hirnnerven — VIII und 9 — an den Erscheinungen teilnehmen, daß 3. auch die langen Leitungsbahnen für die Extremitäten beteiligt sein werden, und zwar nicht nur die motorischen, was ja auch bei der Bulbärparalyse *Duchennes* vorkommt, sondern auch die sensiblen. Halbseitige Hirnnervenlähmungen dürften bei Tumoren in der Oblongata selbst sehr selten sein, und damit auch alternierende Lähmungen; doch kann z. B. eine alternierende Hypoglossus-Extremitätenlähmung vorkommen. Bei sehr tiefem Sitz des Tumors nahe am Foramen occipitale können alle Hirnnervenlähmungen fehlen und nur Paralyse aller vier Extremitäten bestehen.

Einmal sah ich bei einem Gliom der Medulla oblongata in recht typischer Weise dasjenige Krankheitsbild, das bei Erweichungen im Gebiete der Arteria cerebellaris inferior posterior auftritt — eine Art Halbseitenläsion der Medulla oblongata. Genauer kann ich hier auf den Fall nicht eingehen, doch will ich nur sagen, daß der Tumor sich nicht auf die Medulla oblongata beschränkt hatte, sondern auch in den Pons eingedrungen war und entsprechende Symptome hervorgerufen hatte.

Manchmal sind die Symptome eines Medulla oblongata-Tumors — es handelt sich dann wohl immer um Gliome — sehr vage. Es ist das bei der Dignität und funktionellen Differenz der einzelnen hier so nahe beieinander liegenden Bahnen und Zentren sehr seltsam, aber es sind mehrfach Fälle beobachtet, bei denen man über die Diagnose: Kopfschmerz, Schwindel oder gar Hysterie nicht hinauskam. Erschwerend wirkt in diesen Fällen auch das nicht seltene Fehlen der Stauungspapille.

Von Allgemeinsymptomen sind noch tonische Konvulsionen zu erwähnen; doch kommen auch klonische Zuckungen in Schlund-, Zungen- und Mundmuskulatur vor.

Ventrikeltumoren.

Tumoren im vierten Ventrikel — am häufigsten sind hier die sogenannten ependymären Gliome — machen Erscheinungen, die an einen Tumor des Kleinhirns, speziell einen Wurmtumor denken lassen. Namentlich pflegen hier die vestibulären Symptome — Schwindel und Nystagmus — sehr stark zu sein; die Symptome von seiten der Medulla oblongata können im übrigen — es handelt sich oft um sehr weiche Geschwülste — sehr zurücktreten. Diabetes mellitus ist sehr selten. In einzelnen Fällen sind aber auch hier die Symptome sehr unbestimmter und wechselnder Natur. Noch unbestimmter sind die Symptome bei Tumoren im dritten Ventrikel; auch hier ist unsicherer Gang beobachtet; wachsen sie der Basis zu, so können Hirnnervenlähmung und Hemianopsien durch Druck auf den Tractus und das Chiasma opticum entstehen.

Cysticerken, namentlich freie, im vierten Ventrikel können sich durch folgenden Symptomenkomplex charakterisieren. Es besteht: 1. Ein Wechsel von Perioden schwerster allgemeiner cerebraler Störungen — Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Puls- und Atemstörungen — mit Perioden, in denen der Kranke sich relativ wohl fühlt. Der Schwindel und das Erbrechen treten besonders bei Bewegungen des Kopfes ein; auch in

den relativ freien Perioden halten deshalb die Kranken ihren Kopf ängstlich steif; bei einer passiven, raschen und etwas brüsken Bewegung des Kopfes kann der Kranke wie vom Blitze getroffen zu Boden stürzen (*Bruns*sches Symptom). 2. Von sonstigen Symptomen sind am häufigsten leichte cerebellare Ataxie, leichter Nystagmus, Doppeltsehen; seltener Glykosurie; Stauungspapille kann lange fehlen. 3. Meist tritt plötzlicher Tod ein. Ich halte namentlich mein Symptom für sehr charakteristisch — natürlich kann es auch bei anderen Tumoren dieses Sitzes vorkommen, ebenso wie der plötzliche Tod —, aber da werden die freien Intervalle eher fehlen. Bei Cysticerken in den anderen Hirnhöhlen finden sich charakteristische Symptome nicht.

Tumoren der Schädelgruben.

Tumoren, die sich auf die vordere Schädelgrube beschränken, können von Hirnnerven nur den Olfactorius lädieren. Nach oben hin werden sie auf das Stirnhirn drücken; sie machen dann allgemeine Hirnsymptome, während Lokalsymptome fehlen können — auffällig oft fehlt bei Tumoren in der linken vorderen Schädelgrube, die das Stirnhirn komprimieren, auch die Aphasie. Tumoren der vorderen Schädelgrube können das Dach der Orbita durchbrechen und so oder um den hinteren Rand dieses Daches herum in die Orbita gelangen; dann tritt Exophthalmus und Beweglichkeitsstörung der Augen ein.

Sehr prägnant sind die Symptome von Tumoren der mittleren Schädelgrube. Sie beruhen auf Störungen der Sehbahnen und der durch die mittlere Schädelgrube verlaufenden Hirnnerven. Die durch die Störungen der Sehbahnen hervorgerufenen Läsionen sind je nach dem genauen Sitze des Tumors sehr verschieden. Sitzt ein Tumor einseitig zunächst in einem Opticus, so tritt hier zuerst einseitige Erblindung ein; greift er dann auf das Chiasma über, so erblindet erst die temporale Hälfte des anderen Auges, erst zuletzt die nasale. Trifft der Tumor zuerst einen Tractus, so ergibt sich Hemianopsia homolateralis nach der gekreuzten Seite; wächst er dann nach vorn weiter auf das Chiasma, so wird zunächst das gleichseitige Auge ganz blind; am längsten hält sich auch hier die nasale Gesichtsfeldhälfte des anderen Auges. Sitzt ein Tumor in der Mittellinie am Chiasma, so tritt zuerst eine bitemporale Hemianopsie auf, aus der dann allmählich volle doppelseitige Blindheit wird; manchmal bleibt aber auch hier ein nasales Gesichtsfeld lange erhalten. Diese Sehstörungen, die sich ja durch spezifische Einschränkungen des Gesichtsfeldes dokumentieren, können nun mit schwerer Stauungspapille, selbst mit Blutungen und sekundärer Sehnervenatrophie sich verbinden; es kann aber auch zuerst das Augenspiegelbild ein ganz normales sein und später ohne jede vorhergehende Schwellung — eine partielle —, je nach dem Sitze des Tumors verschiedene oder totale atrophische Verfärbung der Papille eintreten.

Dazu kommen nun die Störungen der übrigen Hirnnerven der mittleren Schädelgrube. Dahin gehören erstens sehr verschiedenartig gruppierte Augenmuskellähmungen, die je nach dem Sitze des Tumors ebenfalls ein- oder doppelseitig sein können; ferner Störungen von seiten

des Trigeminus, sowohl seiner sensiblen Anteile, und zwar sowohl einzelner wie aller Äste — mit Neuralgien, Anästhesien und trophischen Störungen, speziell neuroparalytischer Keratitis, wie des motorischen Astes mit Kaumuskellähmungen.

Alle diese Symptome und namentlich ihre Aufeinanderfolge können ein so charakteristisches Bild ergeben, daß unter Umständen die allerfeinste Lokaldiagnose des Ausgangspunktes des Tumors möglich ist. Namentlich weist auch wohl eine bitemporale Hemianopsie immer mit Bestimmtheit auf einen Tumor in der Nähe des Chiasma hin, während eine homonyme Hemianopsie nicht nur von einer Läsion des Tractus opticus, sondern auch des Corpus geniculatum externum und des Hinterhauptlappens herrühren kann. Sie wird aber eben bei basalem Ursprunge immer mit Störungen der erwähnten Hirnnerven verbunden sein und vielleicht auch hemianopische Pupillenstarre zeigen; hängt sie von einer Läsion des äußeren Kniehöckers ab, so dürften Störungen von seiten der inneren Kapsel und des Thalamus opticus nicht fehlen; die occipitale Hemianopsie wird lange isoliert bestehen können und war im Anfange vielleicht nur eine Quadrantenhemianopsie.

Bei Tumoren in der Gegend des Chiasma findet sich manchmal auch Diabetes mellitus oder insipidus. Nachbarschaftssymptome können von seiten der Hirnschenkel entstehen, Hemiplegien und Paraplegien mit pseudobulbärparalytischen Symptomen; greift der Tumor nach hinten das Felsenbein an, so kann er auch den siebenten und achten Hirnnerven beteiligen. Nach vorn kann er in die Orbita reichen und Exophthalmus hervorrufen; Hypophysistumoren brechen auch wohl in die Nebenhöhlen der Nase durch.

Eine besondere Besprechung verlangen noch die Symptome dieser Hypophysistumoren. Es kommen hier sowohl heterogene Geschwülste als auch einfache Hyperplasien der Hypophysis vor, letztere könnte man als Strumen der Hypophysis bezeichnen. Die Geschwülste ersterer Art erreichen oft eine beträchtliche Größe, während die eigentlichen Hyperplasien des Hirnanhanges weniger groß werden, aber doch auch den Türkensattel auf das Mehrfache seines Volums ausdehnen können. Die Symptome beider Geschwulstarten sind eine aus bitemporaler Hemianopsie allmählich sich entwickelnde doppelseitige Blindheit, entweder ohne jeden Augenspiegelbefund oder mit sekundär absteigender Atrophie, die zuerst auf der medialen Hälfte, dann auf der ganzen Papille sichtbar wird, und Augenmuskellähmungen, die meist auf beiden Augen gleichzeitig, manchmal aber auch auf einer Seite beginnen, jeden beliebigen Muskel, mit Vorliebe aber den Levator palpebrae zuerst befallen und allmählich zu vollständiger Ophthalmoplegia interna und externa führen können. Auch zu Trigeminusaffektionen — speziell Neuralgien im ersten Aste — kann es kommen. Die Allgemeinerscheinungen sind meist nicht sehr hochgradig, nur der Kopfschmerz ist oft heftig; ganz auffällig häufig fehlt, wie gesagt, die Stauungspapille. Erbrechen fehlt selten; auffällig häufig — starker Hydrocephalus internus — sind psychische Störungen — auch Schlafsucht — beobachtet. Manchmal kommt es auch zu Protrusio bulbi. Zu diesen direkt vom Sitze der Geschwulst abhängigen Symptomen gesellt sich nun bei den Hyperplasien der Hypophysis besonders häufig, wenn auch keineswegs ausschließlich, da es auch bei heterogenen Geschwülsten des

Hirnanhanges vorkommt, dasjenige interessante Krankheitsbild, das *Marie* zuerst beschrieben und als Akromegalie benannt hat: eine manchmal unter Schmerzen und Parästhesien erfolgende allmähliche Zunahme im Umfang der Extremitäten, speziell der Finger und Zehen, Hände und Füße, des Kinnes, der Nase, Lippen, Zunge, an den Knochen und der Haut, vor allem aber auch die subcutanen Gewebe teilnehmen und die zuletzt zu riesenhafter Ausdehnung der betreffenden Gliedmaßen führen kann. Die Schilddrüse ist dabei oft atrophisch, die Thymus manchmal erhalten. Diabetes mellitus ist mehrfach beobachtet; meist tritt bei Frauen auch Amenorrhöe, bei Männern Abnahme der Hodenfunktion ein. Neuerdings ist mehrfach auch eine allgemeine Adipositas, auch Adipositas dolorosa beschrieben worden; dann myxödemartige Beschaffenheit der Haut — Trockenheit und Ausfallen der Haare. (Adiposogenitale Form.) Es scheint, daß diese Myxödemsymptome bei älteren Leuten, bei denen das Knochenwachstum beendigt — die eigentliche Akromegalie bei jungen Individuen auftreten, daß aber auch Unterschiede bestehen, je nachdem der Tumor die entwicklungsgeschichtlich verschiedenen Partien der Hypophysis beteiligt oder schließlich nur in der Gegend der Hypophyse sitzt. Jedenfalls ist aber zu sagen, daß erstens die Akromegalie ohne Hypophysistumor vorkommt; zweitens nicht alle Hirnanhangstumoren Akromegalie oder adiposogenitale Störungen bedingen. Neuerdings hat auch die Röntgenographie Bedeutung für die Diagnose der Hypophysistumoren gewonnen. Zuerst hat *Oppenheim* dabei eine Ausdehnung des Türkensattels photographisch nachgewiesen; spätere Fortschritte verdanken wir *Schüller, Erdheim, Sänger* und anderen. Nach *Schüller* dehnen eigentliche Hypophysistumoren den Türkensattel aus, erweitern aber nicht seinen Eingang; das tun sogenannte Hypophysenganggeschwülste *(Erdheim)* und Tumoren im Infundibulum. Aber auch der allgemeine Hirndruck kann so wirken, so daß Vorsicht bei Beurteilung der Röntgenogramme sehr am Platze ist.

Für die Tumoren der hinteren Schädelgrube sollte man annehmen, daß einseitige Hirnnervenlähmungen das erste Symptom sein müßten und daß dazu erst später Hirnstamm- oder Kleinhirnsymptome hinzutreten. Auch dann aber würde man die genauere Diagnose des Sitzes in der hinteren Schädelgrube nur stellen können, wenn man den Verlauf des Leidens und die Aufeinanderfolge der Symptome genau kannte; aber es ist außerdem sehr wohl möglich, daß ein Tumor in den vorderen unteren Partien des Kleinhirns eher Hirnnerven- als Kleinhirnsymptome macht, und ebenso kann ein Tumor der hinteren Schädelgrube eher Symptome von seiten des Kleinhirns oder der langen Leitungsbahnen im Hirnstamme als basale Nervensymptome hervorrufen. Doch gelingt es heutzutage immerhin in einer gewissen Anzahl von Fällen der Tumoren der hinteren Schädelgrube, die genaue Diagnose dieses Sitzes zu stellen, und zwar in den Fällen, die man jetzt als Tumoren im Kleinhirnbrückenwinkel oder, da sie nicht selten von der Scheide des Nervus acusticus ausgehen, auch als Acusticustumoren bezeichnet. In typischen Fällen beginnen diese mit Symptomen von seiten des 8. Hirnnerven — Ohrensausen, zentrale Herabsetzung der Hörschärfe und Schwindelanfälle *Menière*scher Art. Dazu kommen Trigeminussymptome, die oft sehr geringfügig sind, sich manchmal auf eine Areflexie der Cornea beschränken. Der dicht neben dem Acusticus liegende Facialis kann lange verschont bleiben; wird er ergriffen,

so finden sich die Symptome einer peripheren Facialislähmung. Dann kommt der Abducens daran; seltener die 9., 10. und 11. Hirnnerven. Diese werden leichter bei etwas anders gelagerten Tumoren ergriffen; noch häufiger mit den übrigen Nerven der hinteren Schädelgrube zusammen bei Tumoren, die direkt im Knochen entstehen: Sarkome und metastatische Carcinome.

Die einseitige Lähmung des 9., 10. und 11. Hirnnerven dokumentiert sich durch gleichseitige Lähmung des Gaumensegels, des Pharynx, der Stimmbänder und der Cucullaris und des Sternocleidomastoideus, eine Kombination, die dann jedenfalls fast ausschlaggebend für den basalen Sitz des Leidens ist. Bei den flachen, in den Knochen entstehenden Tumoren können Symptome von seiten anderer Gebilde der hinteren Schädelgrube ganz fehlen — die Kleinhirnbrückenwinkeltumoren machen aber bald auch Kleinhirnsymptome: allgemeine statische Ataxie, Bewegungsataxie der gleichseitigen Extremitäten und Nystagmus vor allem nach der Seite des Tumors. Kommt es zu Hirnstammsymptomen, so überwiegen natürlich die von seiten der langen Leitungsbahnen, doch kann auch Blicklähmung nach der Seite der Läsion entstehen. Die Stauungspapille ist im Gegensatz zu den Tumoren des Hirnstammes meist frühzeitig sehr stark und es tritt auch oft frühzeitige Amaurose auf, ähnlich also wie bei Kleinhirntumoren. Auch die Kopfschmerzen und das Erbrechen pflegen quälend zu sein. In charakteristischen Fällen kann man also wohl die Diagnose eines Tumors im Kleinhirnbrückenwinkel wagen; man wird aber immer die Möglichkeit offen lassen müssen, daß der Tumor am vorderen unteren Rande des Kleinhirns selbst sitzt — sicherer wird man schon primäre Hirnstammtumoren ausschließen können; darüber ist im Abschnitte Pons alles gesagt. Die Tumoren des Kleinhirnbrückenwinkels kommen auch multipel und doppelseitig vor.

Multiple Tumoren.

Multiple Tumoren machen zusammen entweder die Symptome eines größeren Tumors, und dann ist meist nur eine Hemisphärendiagnose möglich; oder die Symptome eines der Tumoren treten zum Beispiel bei Sitz in den Zentralwindungen oder im Hirnstamme durch ihre Prägnanz so hervor, daß sie die Lokalsymptome der anderen, wenn solche überhaupt vorhanden sind, verdecken. Nur wenn die verschiedenen Tumoren an funktionell sehr differenten Hirnteilen sitzen und womöglich nacheinander auftreten, ist manchmal die Diagnose der Multiplicität möglich.

Diagnose des Hirntumors.

In diagnostischer Beziehung kommen beim Hirntumor folgende Fragen in Betracht: 1. seine Abgrenzung gegenüber in der Symptomatik ähnlichen organischen Krankheiten, namentlich des Gehirns, und allgemeiner Neurosen; 2. seine Lokaldiagnose; 3. seine Artdiagnose. In bezug auf Nr. 2 ist im vorigen Abschnitte — auch was die differentielle Lokaldiagnose betrifft — alles gesagt worden. Im folgenden sollen die Fragen der all-

gemeinen Differentialdiagnose und das wenige, was man über die Artdiagnose des Tumors in vivo sagen kann, besprochen werden.

Vorher noch einiges Allgemeine. Meistens ist der Hirntumor ein langsam, aber sicher progressives Leiden. Meist treten erst die Allgemeinsymptome, vor allem der Kopfschmerz auf; auch die Stauungspapille kann bei den Tumoren des Kleinhirns und der Basis der hinteren Schädelgrube sehr früh schon intensiv eintreten. Bei den Tumoren der Zentralwindungen gehen die Lokalsymptome den allgemeinen oft lange vorher; auch bei flachen Tumoren an der Basis und bei intrapontinen kann das so sein.

Nicht so sehr selten ist der Verlauf des Leidens ein solcher in Schüben; auf eine Periode schlimmster Beschwerden folgt eine solche, in der namentlich die Allgemeinsymptome sehr erträglich werden oder ganz verschwinden. Meist beruht das wohl auf der Ab- respektive Zunahme des Hydrocephalus; manchmal aber auch darauf, daß wirklich regressive Veränderungen — zum Beispiel unter dem Einflusse einer Jodkalibehandlung — im Tumor eintreten.

Selten treten die Symptome des Tumors akut ein wie die apoplektischen. In einzelnen dieser Fälle sind wohl vorher mehr oder weniger undeutliche Symptome übersehen: aber es kann zum Beispiel bei Gliomen auch vorkommen, daß trotz erheblicher Ausdehnung der Geschwulst wirklich keine Symptome bestanden und nun eine Blutung in oder in die Nähe der Geschwulst diese auslöst. In solchen Fällen kann auch ein Kopftrauma das erste Auftreten der Symptome bedingen. Die Lokalerscheinungen können dann erst teilweise wieder zurückgehen und dann allmählich oder bei neuen Blutungen schubweise wieder zunehmen.

In seltenen Fällen kann auch beim Hirntumor, der im übrigen eine an sich unabweislich zum Tode führende Krankheit ist, eine Spontanheilung eintreten. So können Tuberkel und Sarkome verkalken, Cysticerken absterben; Gummata sich zurückbilden; Aneurysmen sich konsolidieren und nicht weiter wachsen. Bei Echinokokken ist durch Durchbruch in die Nase eine Entleerung der Geschwulst eingetreten. Auch gibt es Fälle, die in Symptomen und Verlauf zunächst ganz dem Tumor gleichen — zum Beispiel dem der Zentralwindungen und der hinteren Schädelgrube —, dann aber in volle Heilung übergehen (Pseudotumor cerebri). Genaueres über die eigentliche Natur dieser Fälle wissen wir nicht; vielleicht spielt hier auch die Hirnschwellung *(Reichardt)* eine Rolle.

* * *

Für die Diagnose des Hirntumors ist es, wie bei anderen Leiden, vor allen Dingen nötig, in allen einschlägigen Fällen auch an die Möglichkeit dieses Leidens zu denken. Dann wird man es auch nie versäumen, in jedem Falle von starkem und langandauerndem respektive häufig wiederkehrendem Kopfschmerz auch zum Augenspiegel zu greifen. Findet man dann eine Stauungspapille, so handelt es sich sicher um eine organische Erkrankung; ausgeschlossen ist dann vor allen Dingen die Migräne, mit der der Tumor leider oft infolge ungenügender Untersuchung verwechselt wird. Die Kopfschmerzen der Migräne können im übrigen ebenso aussehen wie die des Tumors; sie können auch ebenso hartnäckig und

dauernd werden, und sie verbinden sich ja auch sehr oft mit Erbrechen. Doch entscheidet, wenn keine Stauungspapille besteht, für die Migräne häufig die Anamnese. Kopfschmerz und Neuritis optica allein finden sich manchmal auch bei Bleikachexie und dann in selteneren Fällen von schwerer Chlorose; auch hier würden die Anamnese und die übrigen Symptome bald aufklärend wirken. Ebenso habe ich intensive Kopfschmerzen mit anfallsweisem Erbrechen ohne Stauungspapille bei ausgesprochener Arteriosklerose gesehen; auch hier kann bei lokalen Prozessen in den Sehnerven Neuritis optica hinzutreten. Bei der schweren Migräne und bei diesen arteriosklerotischen Prozessen kann sich auch die für den Tumor so charakteristische Benommenheit einstellen.

* * *

Diejenigen Krankheiten nun, die nicht nur durch einzelne oder ein paar einzelne Symptome an den Hirntumor denken lassen können, sondern die unter Umständen alle oder den größten Teil dieser Symptome, und zwar sowohl Allgemein- wie Lokalsymptome in sich vereinigen können, und die deshalb oft die schwierigsten differentialdiagnostischen Probleme bedingen, sind: der Hirnabsceß, die verschiedenen Formen der Meningitis, die Encephalitis, der Hydrocephalus chronicus aquisitus, die multiple Sklerose, die *Bright*sche Nierenkrankheit mit Urämie und die Hysterie. In dieser Reihenfolge sollen sie angeführt und die differentialdiagnostischen Merkmale besprochen werden.

* * *

Der Hirnabsceß kann sowohl die Allgemein-, wie die Lokalsymptome des Hirntumors bedingen. Namentlich führt er auch nicht selten zur Stauungspapille, wenn diese auch meist nicht so stark wird wie bei großen Hirntumoren. Wichtig ist, daß man an Hirnabscesse nur dann zu denken braucht, wenn sonstige eitrige Prozesse in der Nähe des Gehirns, speziell an den Schädelknochen bestehen oder bestanden haben. — Die Hirnabscesse bei eitrigen oder gangränösen Lungenprozessen kommen praktisch kaum in Betracht. Es handelt sich sonst um eitrige Prozesse in den Knochen der Schädeldecke nach Verletzungen, um Ohr- und Naseneiterungen. Im ersteren Falle kommt es nicht selten zu Symptomen von seiten der Zentralwindungen; die otogenen Abscesse sitzen im entsprechenden Schläfenlappen oder in der gleichseitigen Kleinhirnhemisphäre, die rhinogenen im Stirnhirn. Gerade die Beschränkung auf diese wenigen Hirnteile ist wieder für die Abscesse charakteristisch. Die Lokalsymptome können natürlich bei Sitz des Abscesses im rechten Schläfenlappen und im Stirnhirn sehr gering sein; bei Sitz im Kleinhirn und im linken Schläfenlappen sind sie deutlicher und gleichen den der Tumoren dieses Sitzes. Fieber und Schüttelfröste sprechen für Absceß; sie können aber auch fehlen. Natürlich kann z. B. neben einer Ohreiterung auch ein Tumor bestehen; namentlich würde man an einen solchen denken müssen, wenn in solchen Fällen z. B. nicht Symptome von seiten des Schläfenlappens

oder des Kleinhirns, sondern vielleicht solche des Zentralhirns oder des Hirnstammes beständen.

Die eitrige, speziell auch die isolierten Fälle der epidemischen Cerebrospinalmeningitis werden, wenn man den akuten Prozeß selbst beobachtet, kaum zu diagnostischen Irrtümern gegenüber dem Tumor Anlaß geben. Es kann aber vorkommen, daß bei geheilten Fällen dieser Art zurückbleibende Erscheinungen von seiten der Hirnnerven an der Basis bei mangelhafter Anamnese an einen Tumor denken lassen können. Es fehlt dann aber natürlich die Progressivität. Bei der tuberkulösen Meningitis kommt in Betracht, daß sie nicht selten den schließlichen Endausgang von Solitärtuberkeln des Gehirns bildet. Haben diese vorher keine Erscheinungen gemacht, so kann die schließliche Meningitis ihre Symptome bis zum Tode verhüllen. Diagnostisch wichtig sind in diesen Fällen auch die Ergebnisse der Lumbalpunktion; doch kann vermehrte Lymphocytose der Spinalflüssigkeit auch bei echten Hirngeschwülsten vorkommen.

Die Encephalitis wird sich meist durch ihr stürmisches, mit Fieber verbundenes und zunächst das ganze Gehirn in Mitleidenschaft ziehendes Einsetzen vom Hirntumor unterscheiden. Doch haben wir gesehen, daß ein akutes Einsetzen mit sehr ausgedehnten, später teilweise zurückgehenden Symptomen auch beim Tumor möglich ist. Als länger dauernde oder überhaupt restierende Symptome der Encephalitis des Großhirns — die vorwiegend das Kindesalter befällt — kommen vor allem Hemiplegien oft mit Krämpfen, auch *Jackson*sche Krämpfe und Aphasien vor. Da auch eine Neuritis optica bei der Encephalitis nicht selten ist, so kann zeitenweise, namentlich in den Fällen *Jackson*scher Krämpfe, ein Tumor sehr mit in Frage kommen. Entscheidend wirkt namentlich der Übergang in volle Heilung, der bei der Encephalitis verhältnismäßig häufig ist. Vielleicht gehören in dieses Gebiet eine Anzahl von Fällen von Pseudotumor mit Zentralwindungssymptomen *(Nonne-Henneberg)*; ferner auch solche Fälle, bei denen schließlich nur partielle Krämpfe zurückbleiben.

Mehrmals sah ich auch Fälle von Encephalitis im Hirnstamm, zweimal im Pons, einmal in den Vierhügeln, die subakut auftraten und lange Zeit von einem Gliom der betreffenden Hirnteile nicht zu unterscheiden waren. In allen drei Fällen trat volle und dauernde Heilung ein.

Der chronische erworbene Hydrocephalus ist in sehr vielen Fällen vom Tumor nicht zu unterscheiden. Er nimmt vor allem häufig das Krankheitsbild des Kleinhirntumors an; Kopfschmerzen, Stauungspapille mit rascher Atrophie, Erbrechen, Schwindel, tonische Konvulsionen, Pulsverlangsamung bilden die Allgemeinsymptome; dazu kommt cerebellarataktischer Gang, Tremor der Extremitäten, Nystagmus; Lähmungen im Gebiet der Augenmuskelnerven und der Nerven im Gebiet der hinteren Schädelgrube, die sogar einseitig auftreten können. Die Extremitäten befinden sich meist im Zustande einer spastischen Paraparese. Auch die als Fernsymptome bei Kleinhirntumoren beobachtete bitemporale Hemianopsie kann hier vorkommen. Nicht selten tritt auch eine Vergrößerung des Schädels und ausgedehntes Scheppern ein. Eine sichere Diagnose ist in solchen Fällen, wie gesagt, kaum möglich. In einzelnen Fällen finden sich Anomalien am Schädel, die an eine congenitale Anlage zum Hydrocephalus denken lassen; immer ist der Verlauf sehr langwierig und remittierend,

kann auch in Heilung mit Defekt, z. B. mit Blindheit, ausgehen. Echte Großhirnherdsymptome: Aphasie, homonyme Hemianopsie fehlen beim Hydrocephalus, aber auch beim Kleinhirntumor.

Bei der multiplen Sklerose kann eine Verwechslung mit dem Hirntumor nach zwei Richtungen hin erfolgen — erstens so, daß ein Hirntumor für eine multiple Sklerose, und zweitens umgekehrt, daß eine multiple Sklerose für einen Hirntumor gehalten wird. Für die erstere Verwechslung kommen namentlich Tumoren des Hirnstammes, vor allem der Brücke in Betracht: es kann hier bestehen ein typischer Intentionstremor, skandierende Sprache, Nystagmus, cerebellarer Gang, Schwindelanfälle und spastische Parese der Beine. Dazu kommt, daß die Stauungspapille gerade bei Tumoren im Hirnstamme oft fehlt, und daß schließlich auch bei Tumoren Sehnervenatrophie auftritt, die bei der multiplen Sklerose häufig ist. Wichtig ist für die Diagnose die Anamnese. Vor allem spricht für die multiple Sklerose das oft den übrigen Symptomen jahrelang vorhergehende Vorkommen von ein- oder aufeinanderfolgenden doppelseitigen, aber flüchtigen Erblindungen. Dabei kann eine Papillitis oder aber auch eine reine retrobulbäre Neuritis bestanden haben. Tritt nach Stauungspapille bei Tumor eine Sehnervenatrophie ein, so besteht fast immer Amaurose; bei sklerotischer Atrophie kann die Sehschärfe noch recht gut sein. Echte Rückenmarkssymptome — so deutliche Blasenstörungen, schwere Paraplegien mit Anästhesien und Dekubitus, spinale Wurzelschmerzen sprechen natürlich in zweifelhaften Fällen unbedingt für Sklerose, wenn nicht etwa eine diffuse Sarkomatose der Hirn- und Rückenmarkshäute besteht. Auch die Rückenmarkssymptome sind bei der Sklerose nicht selten flüchtiger Natur; so z. B. beobachtet man vorübergehende Paresen und Anästhesien einer Hand etc.

In seltenen Fällen kommt es auch bei der multiplen Sklerose zu dem Bilde einer ausgeprägten Stauungspapille sogar mit Netzhautblutungen. Sind dann auch heftige Kopfschmerzen und Brechanfälle vorhanden, wie in zwei von meinen Fällen, so liegt der Verdacht eines Tumors sehr nahe, und eine falsche Diagnose läßt sich kaum vermeiden. In einem von mir beobachteten Falle bekam ich erst kurz vor dem Tode die Angabe, daß vor vielen Jahren vorübergehende Erblindung bestanden habe; das würde für mich jetzt für die Diagnose: multiple Sklerose — entscheidend sein.

In seltenen Fällen von progressiver Paralyse besteht namentlich im Beginne des Leidens ein ausgeprägtes, sich zur Benommenheit steigerndes und mit heftigen Kopfschmerzen verbundenes Depressionsstadium. In einem meiner Fälle bestanden dabei andauernde klonische Zuckungen in der Schulter- und Nackenmuskulatur; *E. Mendel* hat in ähnlichen Fällen auch typische *Jackson*sche Anfälle beobachtet. Es lag nahe, in diesen Fällen an ein Gumma der Rinde zu denken. Der weitere Verlauf wirkte aber in meinem Falle bald aufklärend.

Einzelne Tumoren, namentlich solche des Stirnhirns, zeigen als Lokal- und manchmal längere Zeit einziges Symptom echte epileptische Anfälle. Solange hier die Stauungspapille fehlt, kann die Diagnose recht schwierig sein.

Es ist noch wenig bekannt, daß bei der Urämie eine ausgesprochene Stauungspapille bestehen kann, während andrerseits beim

Tumor ein der Retinitis albuminurica sehr ähnliches Bild vorkommt. Dazu kommen Kopfschmerzen, Erbrechen, Krampfanfälle partieller und allgemeiner Natur, Hemi- und Monoplegien, Amaurose und Hemianopsie. Charakteristisch ist für die Urämie das akute Auftreten, die Flüchtigkeit der Symptome, dann der übrige Befund, namentlich Albuminurie und Harnzylinder, die Herzhypertrophie und die Ödeme. Eine Urinuntersuchung sollte in zweifelhaften Fällen nie versäumt werden.

Daß die „grande maladie simulatrice", die Hysterie, imstande ist, Krankheitsbilder zu erzeugen, die bei nicht genauer Durchforschung des Falles an einen Hirntumor denken lassen können, ist einleuchtend. Die Differentialdiagnose ergibt sich vor allem daraus, daß bei reiner Hysterie natürlich die sicher objektiven Symptome, vor allem die Stauungspapille, nie vorkommen; dann aus dem hysterischen Charakter aller Symptome; ein Umstand, auf den hier nicht näher eingegangen werden kann. Viel schwerwiegender als die Verwechslung einer Hysterie mit einem Tumor ist aber natürlich das Umgekehrte. Auch das kann vorkommen, wenn die Symptome des Tumors rein subjektive und sehr wechselnde sind. Ich selber habe bei einem Falle von Cysticercus im 4. Ventrikel die Diagnose „Hysterie" gestellt, und erst der plötzliche Tod der Patientin und die Sektion haben mich meines Irrtums überführt. Namentlich kann dieser Irrtum auch vorkommen, wenn neben den Symptomen des Hirntumors wirklich hysterische bestehen und sich in den Vordergrund drängen.

Damit wäre wohl für die allgemeine, differentielle und lokale Diagnose alles gesagt, und man wird aus den vorstehenden Ausführungen auch Schlüsse darauf machen können, in einer wie großen Anzahl von Fällen man überhaupt eine besimmte Allgemein- und Lokaldiagnose stellen kann. Was die letztere anbetrifft, so kommt da, wie wir sahen, sehr viel auf den Ort an, in dem der Tumor sitzt; die Lokaldiagnose kann z. B. bei Geschwülsten in den Zentralwindungen, in der mittleren und hinteren Schädelgrube und im Pons eine absolut sichere sein, während sie in vielen Fällen von Tumor im rechten Schläfenhirn, auch im rechten Stirnhirn unmöglich sein kann. Sehr viel sicherer würde in vielen Fällen die Ortsdiagnose auch sein, wenn jeder Fall von vornherein von sachverständiger Seite beobachtet und über ihn Notizen gemacht würden; so kann man z. B. bei Kenntnis des Verlaufs und der Aufeinanderfolge der Symptome nicht selten bestimmt sagen, ob ein Tumor in einer Kleinhirnhälfte, im Pons oder an der Basis der hinteren Schädelgrube sitzt, während, wenn man ohne solche Kenntnisse vor den voll ausgebildeten Fall gestellt wird, man nur die Diagnose eines Tumors in der hinteren Schädelgrube machen kann. In manchen Fällen schwieriger differentieller Lokaldiagnose, z. B. der Unterscheidung von Stirnhirn- und Kleinhirngeschwülsten, kann auch die *Neisser-Pollak*sche Explorativpunktion sehr nützlich sein. Diese Autoren haben mittelst feiner Bohrer den Schädel durchbohrt und mittelst einer eingeführten Kanüle die unter dem Bohrloch liegenden Teile aspiriert. Sie und namentlich auch *Pfeiffer* haben auf diese Weise den Nachweis einer Geschwulst an der Stelle des Bohrloches liefern können. In lokaldiagnostisch zweifelhaften Fällen würde dann eventuell nacheinander an allen in Betracht kommenden Stellen punktiert werden.

Es bleibt noch übrig, einige spezielle diagnostische Fragen zu erörtern. Zunächst die Frage nach der Art des Tumors. Es wäre wichtig,

auch in dieser Beziehung in vivo des Patienten und vor allem vor einer etwaigen Operation einigermaßen Bestimmtes sagen zu können, da die verschiedenen Tumorarten sich dem Gehirn gegenüber verschieden verhalten und dieses verschiedenartige Verhalten für die Operationsprognose von großer Bedeutung ist. So sind vor allem die häufigen Sarkome und Endotheliome, wenn sie überhaupt in der Hirnmasse selbst liegen — ferner die Tuberkel und oft die Gummata, dann die Neurofibrome meist durch eine Erweichungszone scharf gegen das Hirngewebe abgesetzt und deshalb leicht ausschälbar, während die Gliome und die selteneren metastatischen Carcinome das Gehirn infiltrieren, so daß eine scharfe Trennung des Gesunden vom Kranken mit dem Messer kaum möglich ist. Leider wird aus den klinischen Symptomen die Unterscheidung von Gliomen und Sarkomen, die bei der überwiegenden Häufigkeit dieser Geschwülste gerade die wichtigste wäre, kaum jemals möglich sein; am ersten würde für ein Gliom noch das akute Einsetzen schwerer Symptome bei vorheriger Latenz und ein rascher Wechsel der Erscheinungen sprechen. Auch für die Natur der übrigen Hirntumoren sind die klinischen Anhaltspunkte nur sehr schwache. Klar ist dieselbe bei Metastasen, z. B. Carcinomen und Sarkomen. Für ein Gumma würde die syphilitische Anamnese, das Vorhandensein von gefäßsyphilitischen Symptomen, und ein etwaiger Erfolg einer Hg-Kur sprechen, der nur gerade bei dem Hirngumma nicht selten ausbleibt. Tuberkeln kommen besonders bei Kindern neben anderen Erscheinungen der Tuberkulose und mit Vorliebe im Kleinhirn vor. Bei Neurofibromen kann man ähnliche Geschwülste in den peripheren Nerven und in der Haut finden (Neurofibromatose); auch sie sind in der hinteren Schädelgrube am häufigsten. Bei Angiomen sind ebenfalls periphere Angiomatosen im Gesichte und am Schädel gefunden. Bei Aneurysmen finden sich Symptome der hinteren und mittleren Schädelgrube, und, wenn auch selten, ein charakteristisches Gefäßgeräusch. Ätiologisch kommen hier Traumen und Herzfehler in Betracht. Für Cysticerken spricht der Nachweis von Blasen an andern Körperstellen, speziell im Auge — manchmal auch das typische klinische Bild, z. B. bei Cysticerken im 4. Ventrikel (siehe oben). Echinokokken sitzen oft teilweise außerhalb, teilweise innerhalb des Schädels.

Eine Explorativpunktion nach *Neusser* und *Pollak*, wenn sie genügende Massen zur Untersuchung liefert, kann, wie besonders *Pfeiffer* gezeigt hat, auch über die histologische Natur des Tumors Aufklärung geben. Ebenso kann sie über die Frage der Ausdehnung des Tumors und darüber, ob derselbe subcortical oder in der Rinde sitzt, entscheiden. Im ersteren Falle müßte man, wenn man bei der ersten Punktion Tumormassen gefunden hat, von diesem Punkte exzentrisch mehrfach weiter punktieren, bis man auf normale Hirnmasse stößt. Im zweiten Falle würde der aspirierte Zylinder entweder — bei corticalem Sitze — ganz aus Tumormasse bestehen, oder — bei subcorticalem — oben Hirn-, unten Tumormasse zeigen. Aus den klinischen Symptomen allein die Ausdehnung des Tumors und seinen Sitz in der Rinde oder unter derselben zu entscheiden, wird nur selten möglich sein; doch habe ich oben die klinischen Symptome eines Tumors im Marke des linken Occipitallappens gegenüber denen der Rinde beschrieben.

Bei der Besprechung der Symptome der Hypophysisgeschwülste habe ich schon erwähnt, daß diese Diagnose wesentlich durch eine Röntgen-

untersuchung gestützt werden könne. Diese weist allerdings nicht eigentlich die Geschwulst nach, sondern die Veränderungen, die sie in den Knochen der Schädelbasis, speziell an der Sella turcica hervorruft. Ähnliche Veränderungen haben sich auch wohl in einschlägigen Fällen an anderen Stellen des Schädels nachweisen lassen. Die Geschwülste selbst werden wohl nur dann deutliche Schatten auf der Platte zeigen, wenn sie zum Beispiel verkalkt sind; doch haben einzelne Autoren auch derbe Fibrome nachweisen können.

Therapie der Hirngeschwülste.

Die Behandlung der Hirngeschwülste kann, wie die der Geschwülste überhaupt, heute und wohl auch für absehbare Zeit im allgemeinen nur eine chirurgische sein; das heißt es kommt darauf an, nach der Eröffnung des Schädels an der richtigen Stelle das Gewächs möglichst vollständig zu entfernen. Um das zu können, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: erstens muß die Allgemein- und Lokaldiagnose des Tumors möglichst sicher sein, und zweitens muß der Tumor nach der Lokaldiagnose an einem Orte sitzen, aus dem er entfernt werden kann. Die Allgemeindiagnose des Tumors wird im wesentlichen durch den Nachweis der Stauungspapille sicher gestellt; über die Art, wie die Lokaldiagnose zustande kommt, habe ich oben wohl alles gesagt und auch kurz erwähnt, welchen Grad von Sicherheit diese Lokaldiagnose an den einzelnen Hirnteilen erreicht. Man kann in dieser Beziehung im wesentlichen drei Gruppen aufstellen. In der ersten Gruppe kann die Diagnose des Sitzes absolut sicher sein: es handelt sich um Geschwülste in den Zentralwindungen, an der Basis der mittleren und hinteren Schädelgrube und im Pons. Für die zweite Grupppe kann diese Diagnose ebenfalls noch recht sicher sein; sie nimmt aber in der Reihenfolge, wie ich die einzelnen Orte aufführe, ab; es sind die Sprachregionen, das Kleinhirn, bei dem jetzt auch die Seitendiagnose oft möglich ist, die Vierhügel, das Mark des linken Occipitallappens, die Parietalwindungen, besonders die linke, die Medulla oblongata, und bei deutlicher Ausprägung der Lokal- und Nachbarschaftssymptome auch das Stirnhirn, auch hier vor allem wieder das linke. In dritter Linie mit teilweise ganz unsicherer Lokaldiagnose folgen: der rechte Occipitallappen, der Balken (doch s. o.), das Centrum semiovale und die großen Ganglien. Sieht man sich nun diese Gruppierung der Hirngeschwülste nach der Sicherheit ihrer Lokaldiagnose darauf hin an, wie es bei ihr mit dem zweiten chirurgischen Postulate, der Zugänglichkeit und Exstirpierbarkeit der Geschwülste, steht, so ist ohne weiteres ersichtlich, daß sichere Lokaldiagnose und leichte Entfernung der Geschwulst keineswegs kongruieren. So fallen aus der 1. und 2. der obigen Gruppe wohl für immer alle die Geschwülste, fort, die im Hirnstamme selbst von den Vierhügeln bis zur Medulla oblongata ihren Sitz haben, und bei denen zum Teil die Lokaldiagnose eine besonders genaue sein kann. Im übrigen hat aber die Sicherheit der Diagnose und die immer mehr zunehmende Technik der Chirurgie allmählich das Gebiet, das der Operation zugänglich gemacht werden kann, immer mehr erweitert; während vor einigen Jahren noch *v. Bergmann* die Chirurgie des Hirntumors auf die der Zentralwindungen beschränken wollte,

sind jetzt wohl schon aus fast allen Teilen des Großhirns Geschwülste nach sicherer Diagnose mit Erfolg entfernt; auch das Kleinhirn und die hintere Schädelgrube gehören jetzt zu den häufig in Angriff genommenen Gebieten, und in der mittleren Schädelgrube sind vor allem die kühnen und zum Teil erfolgreichen Operationsversuche zu nennen, die bei Tumoren der Hypophysis unternommen sind. Was übrigens das Großhirn allein und speziell seine Konvexität anbetrifft, so stehen hier die Zugänglichkeit und sichere Lokaldiagnose in ziemlich genauem Parallelismus, da hier am leichtesten und in weitester Ausdehnung die Zentralwindungen — dann die Sprachregionen, die Parietal-, Stirn-, Occipital- und Schleifenwindungen zugänglich sind. Tumoren im Marke der Hemisphären und zum Beispiel im Balken werden immer nur schwer und mit großer Gefahr zu exstirpieren sein.

* * *

Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, spezieller auf die eigentlich chirurgische Seite der Operation der Hirntumoren einzugehen; das ist in diesem Sammelwerke auch schon von anderer Seite *(F. Krause)* in ausgezeichneter Weise geschehen. Auch die geschichtliche Seite dieses Gebietes möchte ich übergehen; ich will hier nur erwähnen, daß, nachdem der Boden für die Allgemeindiagnose des Hirntumors durch *Graefes* Erfindung des Augenspiegels, für die Lokaldiagnose durch die klinische Erforschung der Aphasiefrage und in physiologischer Beziehung durch die Experimente von *Hitzig* und seinen Nachfolgern vorbereitet war, *V. Horsley* in den achtziger Jahren der erste war, der einen occulten Tumor des Gehirns nach genauer Diagnose mit Erfolg entfernt hat. Ihm sind dann die Ärzte aller Kulturländer gefolgt; es ist an dieser Stelle unmöglich, auch nur die hervorragendsten unter ihnen aufzuzählen; wer sich näher für die Frage der Entwicklung der Chirurgie der Hirntumoren interessiert, den darf ich wohl auf meine „Geschwülste des Nervensystems", Berlin 1908, 2. Aufl., verweisen. Nur möchte ich noch einmal darauf hinweisen, daß in den letzten Jahren gerade die Geschwülste der hinteren Schädelgrube, sowohl des Kleinhirns wie der Basis cranii und ferner die der Hypophyse in den Diskussionen und Arbeiten über die Chirurgie der Hirntumoren eine große Rolle spielen.

Welche Erfolge sind nun auf diesem Wege in therapeutischer Beziehung wirklich erzielt worden? Man muß ohne weiteres zugestehen, daß diese in der Begeisterung über die ersten schönen Erfolge bedeutend übertrieben bewertet sind, und daß der weitere Verlauf uns gelehrt hat, viel Wasser in den Wein dieser Begeisterung zu schütten. Sind doch manche Autoren, zum Beispiel der Amerikaner *Knapp*, soweit gegangen, die chirurgische Behandlung der Hirngeschwülste ganz zu verwerfen, da sie nicht mehr leiste wie die interne Therapie; das ist entschieden übertrieben nach der andern Seite, und wir sind auch heute noch berechtigt, die Erfolge, die diese Behandlung gezeitigt hat, als eine der größten Errungenschaften der medizinischen Wissenschaft im letzten Viertel des 19. Jahrhunderts anzusehen.

Man hat vielfach versucht, durch eine Zusammenstellung einer möglichst großen Zahl eigener und fremder Beobachtungen herauszu-

rechnen, welcher Prozentsatz günstiger Operationserfolge für die Hirntumoren im allgemeinen und bei ihrem verschiedenen Sitze erreicht sei. Die Ergebnisse dieser Zusammenstellungen sind aber unzuverlässig, weil erstens die einzelnen Beobachtungen zu verschieden sorgfältig gemacht und mitgeteilt sind, und zweitens, weil in der Hauptsache nur glückliche Fälle mitgeteilt werden — dadurch werden diese Statistiken natürlich zu günstig. *Oppenheim* und ich haben immer den Standpunkt vertreten, daß man hier klarer sehen könnte, wenn man nur seine eigenen, zwar nur wenigen, aber von gleichmäßigen Gesichtspunkten beurteilten Fälle für diese Fragen verwertete und dabei natürlich auch alle mit ungünstigem Ausgange mit hinzurechnete. Ich habe in dieser Beziehung nach meinen Erfahrungen folgende Berechnung aufgestellt: In 25 von 100 Fällen war es mir nicht möglich, eine Lokaldiagnose zu stellen. Es bleiben also zunächst 75%. Von diesen fällt ungefähr die Hälfte für die Operation wieder fort, weil der Tumor nach der Diagnose an chirurgisch nicht erreichbarer Stelle sitzt. In den übrig bleibenden etwa 37% kann man also zur Operation raten. Aber wieder in Dreiviertel dieser Fälle wird man erst bei der Operation sehen, daß trotz genauer Lokaldiagnose an erreichbarer Stelle dennoch ein Erfolg nicht zu erzielen ist; entweder zum Beispiel, weil der Tumor in zu großer Tiefe liegt, oder weil er ohne scharfe Grenzen ins Hirngewebe übergeht, oder weil er zu groß ist. Es bleiben noch etwa neun Fälle von 100, in denen man das Glück hat, den Tumor ganz zu entfernen; rechnet man aber in diesen die Todesfälle, die direkte Folgen der immerhin recht gefährlichen Operation sind, und die Fälle, bei denen die durch den Tumor gesetzten und nicht mehr reparablen Symptome so starke sind, daß man kaum noch von einer Heilung sprechen kann, ab, so bleiben etwa 3% voller Erfolge. Auf denselben Prozentsatz ist auch *Oppenheim* nach seinen Erfahrungen gekommen. Und wenn das auf den ersten Blick ein geringer Erfolg scheint, so erwäge man nur, daß es sich doch in allen diesen Fällen um ein ohne Operation sicher und unter den größten Qualen zum Tode führendes Leiden handelt; dann wird man anerkennen, daß, wenn man in diesen Fällen von 100 Kranken drei zur Heilung bringt, das schon ein Resultat ist, das des Schweißes der Edlen wert ist. Wir werden aber auch hoffen dürfen, daß sich allmählich die Heilungsziffer noch erheblich wird steigern lassen, haben doch namentlich in den letzten Jahren die Gebiete, in denen mit Aussicht auf Erfolg operiert werden kann, sehr zugenommen; freilich handelt es sich bei den neu erworbenen Gebieten — Kleinhirn, hintere und mittlere Schädelgrube — um chirurgisch besonders gefährliche Regionen.

Ein Umstand ist es noch, der mir bei den Hirntumoren den Rat zu einer Operation erleichtert. Ich hatte schon bei den ersten, vor 15 Jahren von mir zur Operation gebrachten Fällen, bei denen eine radikale Entfernung des Tumors nicht möglich war, die Erfahrung gemacht, daß durch die Trepanation allein, und zwar meist durch den dann erfolgenden reichlichen Abfluß von Cerebrospinalflüssigkeit das Hirn so entlastet wurde, daß die furchtbar schweren Allgemeinerscheinungen: Kopfschmerzen und Erbrechen, ganz aufhörten, und daß die Stauungspapille zurückging, so daß eine Gefahr der Erblindung nicht mehr vorhanden war. Ich hatte dann bald darauf in einem Falle ohne Lokaldiagnose, nur um das Leiden des Kranken zu lindern, eine solche „Palliativtrepanation“ vorgeschlagen

und mit Erfolg ausgeführt. *Horsley* hatte ungefähr zu gleicher Zeit dieselben Erfahrungen gemacht; später hat sich besonders *Sänger* mit dieser Frage beschäftigt. Man sieht also erstens, daß man auch in Fällen einer beabsichtigten Radikaloperation, wenn diese nicht gelingt, doch durch die Trepanation allein dem Kranken einen wesentlichen Nutzen verschaffen kann und daß man diesen Nutzen auch erreichen kann in Fällen, wo eine Lokaldiagnose nicht zu stellen ist. In den letzteren Fällen wird man sich namentlich zu einer Palliativoperation entschließen, wenn die Allgemeinsymptome, speziell die Kopfschmerzen, einen dauernden und einen unerträglichen Grad annehmen, und wenn sich eine Abnahme der Sehschärfe und damit die Gefahr einer Sehnervenatrophie und Erblindung einstellt, die in den meisten Fällen durch eine Trepanation vermieden werden kann. Die Erfahrung, die man namentlich in einzelnen Fällen, bei denen die Diagnose eines Tumors der hinteren Schädelgrube gestellt war, gemacht hat, nämlich daß auch ohne Entfernung der Geschwulst bei dauerndem Bestehen eines Hirnprolapses eine dauernde, an Heilung grenzende Besserung eintritt, hat zu dem Vorschlage geführt, auch bei sicherer Lokaldiagnose, besonders wenn der Tumor in chirurgisch gefährlichen Gebieten sitzt, nur eine Trepanation auszuführen und den Gedanken an eine Exstirpation ganz aufzugeben; diesem Vorschlage kann ich mich nicht anschließen; bei einer sicheren und auch nur bei einer wahrscheinlichen Lokaldiagnose soll man zunächst immer die Exstirpation versuchen. Hat man überhaupt keine Anhaltspunkte für die Lokaldiagnose, so trepaniere man an einer indifferenten Hirnstelle, etwa über dem rechten Schläfenlappen, oder über dem Kleinhirn. Immer muß die Trepanationsöffnung groß sein und die Dura mit eröffnet werden.

Vorübergehend günstige Erfolge bei inoperablen Fällen kann man auch mit der Lumbalpunktion haben, die aber zum Beispiel bei Tumoren in der hinteren Schädelgrube nicht ganz ungefährlich ist. Auch eine Ventrikelpunktion oder eine dauernde Ventrikeldrainage könnte man in solchen Fällen versuchen.

Neben den chirurgischen Maßnahmen spielt die interne Therapie bei der Behandlung der Hirngeschwülste nur eine geringe Rolle. In allen Fällen, wo Syphilis in Frage kommt — in zweifelhaften Fällen wird man hier auch die *Wassermann*sche Reaktion versuchen —, wird natürlich eine energische Hg-Kur zugleich mit innerlicher Anwendung von Jodpräparaten am Platze sein. Aber die Erfahrung hat mich und zum Beispiel auch *Horsley* gelehrt, daß auch in Fällen von Hirngumma die antisyphilitische Therapie oft nicht, wenigstens nicht dauernd, hilft, und daß man auch hier oft schließlich zur Operation schreiten muß. Auf der andern Seite kann man von einer energischen Jodkur auch in Fällen von Sarkomen und Gliomen Erfolge erzielen; *Wernicke* will auf diese Weise eine Heilung erzielt haben, und ich selber habe jedenfalls langdauernde erhebliche Besserungen, wenigstens der Allgemeinsymptome gesehen; ein Umstand, der die günstigsten Verhältnisse schaffte, um die Lokaldiagnose in aller Ruhe möglichst sicherzustellen.

Im übrigen wird man mit den inneren Mitteln kaum mehr erreichen können als eine Linderung der Leiden des Kranken. Gegen die Kopfschmerzen kommen die Narkotica, die Antineuralgica und die Hypnotica in Betracht, die ich hier nicht alle aufzählen kann. In einzelnen

Fällen von Tumoren der hinteren Schädelgrube konnte ich den während des Schlafes auftretenden Kopfschmerz lindern, wenn ich die Kranken mit möglichst hochgelagertem Kopfe schlafen ließ. Das Erbrechen ist meist nicht zu verhindern; am ersten hilft noch vollständige Ruhelage, besonders des Kopfes, und das Schlucken kleiner Eisstückchen. Bei andauernden Konvulsionen muß man manchmal zur Chloroformnarkose greifen, kann auch Chloralhydratklistiere anwenden. Partielle, zum Beispiel von der Hand ausgehende Konvulsionen kann man nicht selten am Fortschreiten verhindern, wenn man den Arm über dem Handgelenke fest komprimiert oder umschnürt. Was die Diätetik der Hirntumorkranken anbetrifft, so vermeide man Blutandrang zum Kopfe durch alkoholische Getränke oder Kaffee und sorge für leichten Stuhlgang. Im übrigen suche man den Humor der armen Kranken so lange wie möglich hoch zu halten und vermeide auch unnötige Beschränkungen; man kann zum Beispiel ruhig den Genuß einer Zigarre erlauben. Durch unnötige schematisch gegebene ärztliche Verbote wird heute nicht selten der Kranke unnütz gequält.

---

17. VORLESUNG.

Säuglingssterblichkeit, Säuglingsernährung, Säuglingsfürsorge.

Von

Arthur Keller,

Berlin.

Meine Herren! Das Thema meines Vortrages führt Sie und mich in ein Grenzgebiet, auf dem Heilkunde und Volkswirtschaftslehre, Statistik und Geschichte sich in ihren Studien begegnen, und auf dem die Vertreter dieser verschiedenen Disziplinen gemeinsam arbeiten. Volkswohlfahrt wäre der Begriff, welcher die heterogenen Teile meines Themas umfaßt, mit der Beschränkung auf das Säuglingsalter. Der wesentliche Inhalt meiner Auseinandersetzungen beschäftigt sich mit der Bekämpfung der hohen Säuglingssterblichkeit, und so ergibt sich von selbst die Einteilung. Die erste Frage ist die: Ist überhaupt ein Kampf gegen die Säuglingssterblichkeit notwendig? Welche Bedeutung hat die letztere? Dann kommt die zweite Frage: Wie ist die Säuglingssterblichkeit einzuschränken? Für die Beantwortung der zweiten Frage müssen wir eine Reihe von Vorstudien machen; wir müssen Wesen und Ursachen der hohen Mortalität im Säuglingsalter, wir müssen die Einrichtungen zum Schutze des Säuglings und die bisher erzielten Erfolge kennen, um den weiteren Kampf zu organisieren. Da ich vor Ärzten spreche, werde ich die rein ärztlichen Fragen nur kurz erörtern, auch aus der Lehre von der Säuglingsernährung, wenn auch ihre modernen Fortschritte nur einem recht kleinen Teil unserer Ärztewelt bekannt sind, nur allgemeine Gesichtspunkte für die Fürsorge ableiten. Dagegen werde ich auf alles, was außerhalb der Heilkunde liegt, aber zur Säuglingsfürsorge gehört; je nach seiner Wichtigkeit mehr oder weniger ausführlich eingehen. Ich stelle mir dabei die Aufgabe, einem in Säuglingsernährung und Säuglingsheilkunde erfahrenen Arzt das zu lehren, was zur Ausübung praktischer Säuglingsfürsorge außerdem notwendig ist. Umfassende praktische Erfahrungen in Kinderheilkunde sind die Grundlage für die ärztliche Füsorgetätigkeit, aber sie sind allein nicht ausreichend. Dazu gehören auch Kenntnisse auf dem Gebiete des Armenrechtes, des Vormundschafts- und Versicherungswesens. Denn neben der Vorbeugung von Krankheiten und Tod unter den Säuglingen hat die Fürsorge auch die Aufgabe, das Recht des Kindes zu vertreten.

Heute, wo die Säuglingsfürsorge ein akutes Thema ist, wo sie in Tageszeitungen wie in wissenschaftlichen Zeitschriften immer von neuem erörtert wird, wird manche Frage Ihnen bekannt sein, deren Erörterung ich nicht umgehen kann, aber ich hoffe, Ihnen auch manche Schilderung über Einrichtungen im Inland und Ausland, in Gegenwart und Vergangenheit zu bieten, welche Sie dafür entschädigen wird. Meinem Vortrag wird, denke ich, zustatten kommen, daß ich die Einrichtungen, über die ich spreche, nicht nur aus der Literatur, sondern aus der Wirklichkeit kenne; und ich bedauere nur das eine, daß meine Geschichtskenntnisse nicht so weit reichen, um die Entwicklung der Säuglingsfürsorge im Zusammenhang mit der allgemeinen Geschichte und mit der sozialen Geschichte im besonderen schildern zu können. Und nun zur Ausführung meines Themas.

Als erste Frage hatte ich die bezeichnet: Ist überhaupt ein Kampf gegen die Säuglingssterblichkeit notwendig? Welche Bedeutung hat die Säuglingssterblichkeit? Darüber ist genug geschrieben und gesprochen worden, und ich möchte mich nicht schon im Anfang mit der Erörterung der verschiedenen Theorien aufhalten, sondern will möglichst schnell in die Praxis hineinkommen. Und die Basis für unsere ganzen Fürsorgebestrebungen zum Schutze des Säuglings ist die Überzeugung, daß wohl der Kernpunkt der sozialen Frage Kinderschutz und Säuglingsfürsorge ist. Das wichtigste Kapital des Staates ist der Mensch, und darum sind alle Bestrebungen, die Bevölkerungszahl des Staates zu heben und den einzelnen Menschen gesund uud erwerbsfähig zu machen, eine der wichtigsten Aufgaben des Staates. Der Stand der Bevölkerung hängt, abgesehen von Zu- und Abwanderung, von der Zahl der Lebendgeburten und der Zahl der Sterbefälle ab. Wie große Differenzen sich dabei ergeben, kann ich Ihnen, ohne irgendwie genaue Zahlen anführen zu wollen, an dem Beispiel zeigen, daß vor 100 Jahren Deutschland, Frankreich, England und Rußland ungefähr gleich große Bevölkerungsziffern aufwiesen, und wie groß sind die heutigen Unterschiede? Daß sich mit den Bevölkerungszahlen auch die Machtverhältnisse der Staaten verschieben, brauche ich nicht zu erwähnen. Die Erkenntnis von der Bedeutung dieser Tatsache hat in Frankreich eine mächtige Bewegung hervorgerufen, die Zahl der Geburten zu vermehren, oder wenn das schon nicht möglich ist, wenigstens die Zahl der Todesfälle in den ersten Lebensjahren herabzusetzen.

Ich möchte Sie nicht mit statistischen Ziffern langweilen. Ich bedauere, daß ich Ihnen nicht eine Tabelle demonstrieren kann, welche die Säuglingssterblichkeit in europäischen Staaten in Beziehung zu der Häufigkeit der Geburten zeigt. Die graphische Darstellung, die prägnanten Kurven* würden besser als meine Worte Ihnen einen Eindruck

---

* Statistische Übersichten der Bevölkerungs- und Medizinalstatistik in graphischer Darstellung. (Nach den Originaltabellen der Ausstellung „Volkskrankheiten und ihre Bekämpfung“ zu Dresden, herausgegeben von *K. A. Lingner*. Berlin 1908, Deutscher Verlag für Volkswohlfahrt. Jede Tafel M. 1·50.)

Anläßlich der I. Deutschen Städteausstellung zu Dresden 1903 hatte der Geheime Kommerzienrat *Lingner* die Sonderausstellung „Volkskrankheiten und ihre Bekämpfung“ begründet und später zur Lösung der wissenschaftlichen Aufgaben ein besonderes medizinal-statistisches Institut geschaffen, dessen Arbeiten auch für Fragen der Säuglingsfürsorge und Säuglingssterblichkeit von hohem Interesse werden dürften. Die Hauptresultate aus der Bevölkerungs- und Medizinalstatistik sollen in vergleichenden Übersichten zusammengestellt und in verkleinertem Maßstabe graphisch dargestellt werden.

von dem geben, was ich sagen will. Ich will aber wenigstens versuchen, das Wesentliche dieser Tabelle in Worte zu fassen.

Betrachten wir zunächst die Zahl der Lebendgeborenen in den verschiedenen Ländern, so finden wir bei den slawischen und osteuropäischen Völkern die höchsten Zahlen: 35—45 auf 1000 Einwohner, die erste Stelle nimmt Rußland ein mit ungefähr 48 Lebendgeborenen auf je 1000 Einwohner.

Von den romanischen Völkern steht betreffs der Zahl der Lebendgeborenen am günstigsten Spanien mit 35, Italien mit über 30, dann folgt Belgien mit 25—30 und Frankreich mit 20. Bei den germanischen Völkern schwanken im großen und ganzen die Geburtenzahlen etwa um 30 auf 1000 Einwohner. Sie sind höher, etwa 35, bei Deutschland und Österreich.

Betrachten wir dagegen die Zahl der Sterbefälle im ersten Lebensjahre, so können wir einen derartigen Unterschied zwischen den genannten Völkergruppen nicht konstatieren, sondern wir müssen einzelne Völker herausgreifen. Die niedrigste Zahl, etwa 10% der Lebendgeborenen und darunter, finden wir bei Schweden, Norwegen, Dänemark, Irland, um wenig höher bei Finnland, England, Schottland. Auf der nächsten Stufe, etwa bei 15% Säuglingsmortalität steht Bulgarien, Serbien, Italien, Spanien, Frankreich, Belgien, Schweiz; noch ungünstiger, etwa 20% Säuglingsmortalität, verhält es sich mit Rumänien, Ungarn, Österreich und Deutschland, und an letzter Stelle ist Rußland zu nennen. Das Interessanteste an der Tabelle aber sind nicht die eben angeführten Zahlen, sondern die allgemeine Richtung der Kurven, weil sie auch maßgebend ist für die Verschiebung der Bevölkerung. Eine deutliche Zunahme der Geburtenzahl finden wir im Laufe der letzten Jahrzehnte eigentlich nur in Bulgarien. Fast in allen anderen Ländern mit Ausnahme von Rußland finden wir eine Tendenz zur Abnahme der Geburtenzahl, die in Ungarn und Frankreich sehr stark ausgesprochen ist, also in den beiden Ländern, welche gegenwärtig die größten Anstrengungen auf dem Gebiete der Säuglingsfürsorge machen.

Auch in Deutschland und Österreich nimmt die Geburtenzahl ab, aber die Abnahme ist gering und wird ausgeglichen durch die gleichzeitige Verminderung der Sterblichkeitszahlen. Alle diese Verhältnisse zusammen finden nun ihren Ausdruck in der Zahl des Geburtenüberschusses über

---

Die 3 bis jetzt vorliegenden, von *E. Roesle* bearbeiteten Tabellen sind musterhaft. Es sind erschienen:

Tafel Nr. 1. Die natürliche Bewegung der Bevölkerung der europäischen Staaten seit Beginn des XIX. Jahrhunderts. Die Tabelle bringt die amtlichen Angaben über die Zahl der Eheschließungen, der Lebendgeborenen, der Sterbefälle und des Geburtenüberschusses — auf je 1000 Einwohner berechnet — in 32 europäischen Staaten zur Darstellung.

Tafel Nr. 2. Die natürliche Bewegung der Bevölkerung in den deutschen Großstädten. Die Tabelle bringt die amtlichen Angaben von den 47 größten deutschen Städten über die Zahl der Lebendgeborenen, der Sterbefälle und des Geburtenüberschusses — auf je 1000 Einwohner berechnet — seit dem Jahre 1870 in Einzeljahren zur Darstellung.

Tafel Nr. 3. Die Säuglingssterblichkeit in den europäischen Staaten in Beziehung zu der Häufigkeit der Geburten. Die Tabelle bringt die amtlichen Angaben über die Zahl der Sterbefälle im 1. Lebensjahre — auf je 100 Lebendgeborene berechnet — und zugleich die allgemeine Lebendgeburtenziffer in 27 europäischen Staaten.

die Sterbefälle, respektive in der Bevölkerungszunahme, und da zeigt sich ein starker Unterschied zwischen den einzelnen Staaten: in Rußland und Deutschland nimmt der Geburtenüberschuß zum Beispiel zu, in Frankreich ab, in England und Österreich bleibt er ungefähr auf derselben Höhe.

Es lassen sich diese Zahlen und Kurven schwer so in Worte kleiden, daß Sie ein wirkliches Bild der Verhältnisse bekommen. Jedenfalls sind die Verhältnisse bei uns in Deutschland so, daß Geburtenzahl und Sterbeziffer abnehmen, daß wir uns noch vorläufig im Stadium des Wachsens der Bevölkerungszunahme befinden, daß wir aber doch Ursache haben, aus dem Vergleich mit anderen Ländern die Notwendigkeit abzuleiten, die hohe Säuglingssterblichkeit energischer zu bekämpfen. Aber auch ohne diese Zahlen würde allein die Tatsache, daß von 100 Lebendgeborenen 20 nicht einmal das erste Lebensjahr überschreiten, Grund genug sein, daß alle Kräfte, welche auf Wohlfahrt des Volkes hinarbeiten, dieser Tatsache ihre Aufmerksamkeit zuwenden.

Wir tun uns im allgemeinen etwas zugute, daß die allgemeinen hygienischen Verhältnisse in Deutschland besonders günstig sind, daß wir in der Bekämpfung von Volkskrankheiten, in der Entwicklung der Heilkunde unter den Kulturvölkern mit an erster Stelle stehen. Darum muß es wundernehmen, daß wir in betreff der Säuglingssterblichkeit einen so ungünstigen Platz unter den Kulturvölkern einnehmen. Ich möchte an dieser Stelle doch meinen Zweifel äußern, ob wohl die Statistik der Lebendgeborenen und der Todesfälle in den ersten Lebenstagen in den übrigen Staaten mit derselben Gewissenhaftigkeit geführt wird wie in Deutschland. Bekannt ist zum Beispiel, daß in England und in Norwegen, in den Ländern, in welchen Totgeburten nicht dem Meldungszwang unterworfen sind, manches Kind, das am ersten oder zweiten Lebenstage schon gestorben ist, überhaupt nicht als lebendgeboren gemeldet wird und daher aus der Statistik herausfällt. Wem außerdem die Verhältnisse einer Riesenstadt wie London, sowie die Abneigung der Briten im allgemeinen und der niedersten Volksschichten im besondern gegen das Meldewesen bekannt sind, der wird wohl die Schwierigkeiten, welche einer geregelten Statistik entgegenstehen, in Rechnung ziehen. Aber immerhin sind diese Mängel nicht so groß, daß sie die Differenz, welche zuungunsten Deutschlands gegenüber andern Ländern in den Zahlen der Säuglingsmortalität besteht, erklären könnten. Im Gegenteil muß die Tatsache, daß in den skandinavischen Staaten, in Irland und Schottland die Sterblichkeit unter den Kindern des ersten Lebensjahres nur halb so groß ist wie bei uns, den stärksten Reiz ausüben, dasselbe zu erreichen. Wenn wir das wollen, müssen wir uns aber an die praktische Wirklichkeit halten und uns vor allzu theoretischen Erwägungen hüten.

Wir Deutsche sind nur zu leicht geneigt, auch in rein praktischen Fragen uns auf den wissenschaftlichen Standpunkt zu stellen und den Einfluß wissenschaftlicher Forschungen zu überschätzen. Dabei sind es in der Regel nicht diejenigen, welche selbst die Fortschritte in Wissenschaft, Technik oder Kunst durch eigene Leistungen angebahnt haben, die am lautesten von den Fortschritten sprechen. Der alte Satz, daß der Forscher, der ehrlich arbeitet, auch in der Regel um so klarer die Lücken und Mängel seines Wissens erkennt, besteht auch auf unserem Gebiet zu recht. Jeder Fortschritt auf dem Gebiet der Säuglingsernährung wird von Laien

oder Halbwissern überschätzt. So hat man von der Einführung der Sterilisation einen gleichen Einfluß auf die Säuglingssterblichkeit erwartet, wie von der Einführung der Antisepsis und Asepsis auf die Heilerfolge in der Chirurgie, und hat man von manchem Fortschritt in der Lehre von Stoffwechsel und Ernährung des Säuglings, der sich vielleicht später als ein Rückschritt herausstellte, erwartet, daß nunmehr die Frage der künstlichen Ernährung des Säuglings gelöst sei. Es hat sich bisher noch stets herausgestellt, daß trotz aller Arbeit die wirklichen Fortschritte auf diesem Gebiet recht gering sind, aber noch viel deutlicher prägt sich die Tatsache aus, wenn wir vom theoretischen Gebiet auf die Praxis übergehen, wenn wir die Fortschritte der Wissenschaft an Erfolgen der Säuglingsernährung und Säuglingsfürsorge prüfen wollen. Gerade denen gegenüber, welche von der wissenschaftlichen Arbeit, von Chemie, Kinderheilkunde und Milchwirtschaft einen hervorragenden Einfluß auf die Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit erwarten, möchte ich betonen, daß auch große wissenschaftliche Fortschritte uns in der Praxis nur langsam vorwärts bringen werden. Es ist in den letzten Jahrzehnten die Lehre von der Säuglingsernährung nach jeder Richtung hin ausgebaut worden, und doch hat keine der wissenschaftlichen Errungenschaften die praktische Fürsorge so stark gefördert wie die Erkenntnis, daß die Frauenmilch die einzige natürliche Ernährung für den menschlichen Säugling ist, daß sie bisher durch keine künstliche Nahrung vollständig ersetzt werden kann — und in die Praxis umgesetzt: keine der Maßnahmen, die auf die Verbesserung der künstlichen Ernährung ausgehen, leistet in der Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit soviel wie die tatkräftige Propaganda für das Selbststillen der Mutter.

Ich komme später noch auf diese Frage zurück und wollte hier nur soviel bereits hervorheben, daß die Säuglingsfürsorge in erster Linie praktisch soziale Probleme bietet und erst in zweiter Linie wissenschaftliche, wenn auch die Forschungen über Säuglingsernährung uns vielfach die unerläßlichen Grundlagen für das praktische Vorgehen schaffen müssen. Wenn wir den Kampf gegen die Säuglingsmortalität antreten, so müssen wir ohne Vorurteil die Chancen des Sieges erwägen und unsere Kampfmittel richtig einschätzen. Es tut wohl gut, um Mißerfolge oder wenigstens Enttäuschungen zu verhüten, darüber klar zu werden, welche Erfolge und in welcher Zeit sie zu erwarten sind. Damit ist auch gleichzeitig meine eben ausgesprochene Meinung, welche Widerspruch finden dürfte, durch Tatsachen zu begründen.

Ich verdanke dem Kaiserlichen Statistischen Amt eine Zusammenstellung der Zahlen über die Säuglingssterblichkeit 1899—1908 in den deutschen Großstädten (Tabelle I). Wenn Sie die Tabelle durchsehen, so finden Sie wohl im allgemeinen einen unbestreitbaren Rückgang der Säuglingsmortalität innerhalb des letzten Jahrzehntes, aber das Einsetzen intensiverer Fürsorge, wie sie in den letzten 3–4 Jahren ausgeübt wird, macht sich in den Zahlen nicht so deutlich bemerkbar, wie man es vielleicht erwarten würde. Dabei waren die letzten Jahre in ihren meteorologischen Verhältnissen nicht ungünstig. Demgegenüber dürfen wir allerdings auch nicht vergessen, daß die wirtschaftlichen Verhältnisse der unteren Bevölkerungsklassen, die Arbeitsmöglichkeiten, das Verhältnis von Einnahmen und Ausgaben im Haushalt etc. eine große Rolle spielen, und da dürfen

Tabelle I.

Säuglingssterblichkeit 1899—1908.

(Nach den Veröffentlichungen des kaiserlichen Gesundheitsamtes.)

Großstädte	Von 100 Lebendgeborenen starben im ersten Lebensjahre									
	1899	1900	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908* vom 1. I. bis 30. XI.
Aachen	23·9	23·1	21·4	20·2	18·4	20·2	21·6	20·2	19·8	17·0
Altona	19·1	21·8	23·6	15·2	17·8	18·4	18·1	17·4	16·6	17·4
Barmen	16·7	17·8	15·8	13·6	13·8	13·9	14·3	12·0	10·4	9·9
Berlin	22·2	23·6	22·4	18·2	19·8	20·0	20·6	17·7	16·3	17·1
Bochum	17·3	19·2	18·4	16·9	14·4	17·7	15·2	16·2	14·2	16·4
Breslau	25·3	28·8	33·4	21·5	26·0	23·6	25·2	21·3	23·2	19·7
Cassel	15·0	17·2	16·2	13·0	14·2	16·3	13·4	12·8	11·3	11·5
Charlottenburg	18·2	19·0	18·2	14·3	18·3	17·2	15·2	13·8	12·5	12·4
Cöln	24·8	24·8	24·9	21·3	20·4	22·7	21·5	22·2	19·1	19·7
Crefeld	20·3	21·9	17·7	14·4	13·9	16·9	13·7	16·0	14·2	14·1
Danzig	26·6	32·0	26·6	20·9	24·4	21·9	24·6	20·4	20·4	20·9
Dortmund	19·2	19·5	19·0	15·8	16·5	17·8	18·1	18·0	15·7	17·1
Duisburg	20·5	25·5	18·2	15·4	19·7	19·3	18·7	17·0	16·3	16·9
Düsseldorf	21·0	19·8	20·6	17·7	18·9	20·4	19·1	19·5	14·6	15·9
Elberfeld	16·6	18·6	16·5	17·0	16·9	15·5	16·1	12·6	11·4	11·8
Essen	18·1	19·5	16·5	14·6	17·2	16·4	14·9	17·6	13·9	14·9
Frankfurt a. M.	15·4	18·2	15·6	14·3	17·0	15·9	17·3	14·5	13·4	13·9
Gelsenkirchen	20·4	20·8	19·0	17·1	15·8	17·7	15·0	15·9	15·9	15·6
Halle a. d. S.	25·1	26·5	22·2	18·1	22·5	22·9	22·2	21·1	20·4	20·3
Hannover	18·8	19·4	20·2	15·8	16·1	16·8	16·4	16·0	15·4	12·7
Kiel	20·3	20·7	20·1	15·8	16·2	17·4	18·5	18·5	15·6	16·6
Königsberg i. Pr.	24·5	25·6	24·8	17·1	23·4	19·7	24·7	19·0	17·3	18·8
Magdeburg	25·3	26·7	24·4	20·9	23·2	25·3	24·4	21·5	21·7	22·1
Posen	25·1	26·1	27·6	18·5	23·0	22·2	25·8	19·2	18·9	20·7
Rixdorf	27·2	26·4	25·9	18·7	24·0	22·0	22·3	19·0	15·5	18·8
Schöneberg	17·7	19·0	17·3	14·4	15·0	15·2	13·7	14·3	12·7	14·4
Stettin	31·7	34·1	35·6	24·1	29·6	26·5	25·7	24·2	21·7	24·5
Wiesbaden	14·3	16·8	14·2	14·5	17·4	14·6	15·7	15·8	15·2	13·5
München	25·6	30·1	24·6	24·0	23·9	22·9	22·8	19·6	20·4	19·1
Nürnberg	25·2	28·0	23·0	23·0	25·5	26·6	25·4	22·8	20·9	21·2
Chemnitz	32·0	36·4	33·1	28·4	29·1	30·7	28·6	25·6	23·8	23·7
Dresden	20·5	20·3	19·0	16·4	19·2	19·2	20·9	16·7	15·2	15·2
Leipzig	22·8	24·8	23·6	18·9	24·4	24·3	22·7	19·0	17·5	18·1
Plauen i. V.	22·7	24·7	19·8	21·1	22·4	22·9	20·9	21·6	20·4	19·7
Stuttgart	19·4	20·7	17·4	20·6	20·2	18·5	20·4	19·4	15·7	17·7
Karlsruhe	20·8	21·6	19·3	19·2	21·3	20·9	20·1	16·4	15·5	16·4
Mannheim	20·5	25·0	24·8	23·0	23·8	23·1	21·7	19·6	18·9	17·9
Braunschweig	21·8	21·6	20·9	14·7	20·6	18·2	20·4	19·0	15·7	15·9
Bremen	16·4	18·2	15·8	14·5	16·0	17·0	17·8	16·0	14·6	14·3
Hamburg	18·9	18·4	19·9	15·2	17·8	16·7	17·4	16·6	13·9	16·2
Straßburg i. E.	22·3	24·5	20·2	21·4	23·1	20·3	21·3	19·1	17·3	17·0

* Für Dezember 1908 liegen die Ergebnisse noch nicht vor. Die Ziffern für das Jahr 1908 beziehen sich daher nur auf die elf Monate Januar bis November.

wir die Jahre 1907—1908 nicht zu den günstigen rechnen. Es ist wohl vorstellbar, daß durch die Ungunst der wirtschaftlichen Lage, besonders in der ärmeren Bevölkerung, die Anstrengungen der Säuglingsfürsorge zum Teil zunichte gemacht werden. Glauben Sie nicht etwa, daß ich Mißerfolge beschönigen will, damit wäre der Sache nicht gedient. Im Gegenteil sehe ich meine Aufgabe darin, die Mißgriffe in der Organisation zu kritisieren und vor übertriebenen Hoffnungen zu warnen, um Enttäuschungen zu verhüten.

Was wir von Erfolgen zu erwarten haben, kann ich Ihnen weiter an dem Beispiel Magdeburgs zeigen, einer Stadt, deren Aufwendungen zugunsten des Kindesalters volle Anerkennung und Erfolg verdienen. Die Sterblichkeit unter den Kindern des ersten Lebensjahres ist, wie Sie aus der letzten Kolumne der Tabelle II ersehen, im Laufe des letzten Jahrzehntes zurückgegangen. Wohl sind starke Schwankungen vorhanden, z. B. die niedrige Mortalität im Jahre 1902; aber im großen und ganzen finden wir die Tendenz zur Abnahme der Säuglingssterblichkeit. Doch stärker ist diese Tendenz in der Abnahme der Geburtenzahlen. Sie ersehen die Geburtenzahlen aus der Tabelle III und ich füge noch die Ergebnisse der Volkszählungen seit dem Jahre 1890 hinzu; denn die abnehmenden Geburtenzahlen stehen im Widerspruch zu der Zunahme der Bevölkerung.

Tabelle II.

Jahr	Geburten einschließlich Totgeburten			Lebendgeborene			Gestorbene Kinder unter 1 Jahr ohne Totgeburten			Gestorbene Kinder unter 1 Jahr	
	überhaupt	ehelich	unehelich	überhaupt	ehelich	unehelich	überhaupt	ehelich	unehelich	einschließlich Totgeburten auf 100 Geborene	ohne Totgeburten auf 100 Lebendgeborene
1908	6558	5571	987	6332	5394	938	1538	1080	278	24·15	21·45
1907	6731	5775	956	6480	5579	901	1406	1088	318	24·6	21·7
1906	6791	5855	936	6577	5683	894	1411	1112	299	23·9	21·5
1905	6384	5508	876	6174	5346	828	1505	1205	300	26·9	24·4
1904	6581	5744	837	6370	5576	794	1612	1322	290	27·7	25·3
1903	6729	5887	842	6534	5735	799	1514	1225	289	25·4	23·2
1902	6888	6002	886	6674	5831	843	1392	1098	294	23·3	20·9
1901	7197	6326	871	6989	6159	830	1705	1384	318	26·5	24·4
1900	7463	6579	884	7227	6393	834	1929	1580	349	29·0	26·7
1899	7508	6599	904	7283	6414	869	1843	1457	386	27·5	25·3

Tabelle III.

Ortsanwesende Bevölkerung

am 1. Dezember	1890 . . .	202.234
" " "	1895 . . .	214.424
" " "	1900 . . .	229.667
" " "	1905 . . .	240.633

Tabelle IV.

Jahr	Gestorbene Kinder unter einem Jahre überhaupt	ehelich	unehelich
		in Prozenten	
1908	21·45	20·0	29·6
1907	21·7	19·5	35·3
1906	21·5	19·6	33·4
1905	24·4	22·5	36·2
1904	25·3	23·7	36·5
1903	23·2	21·3	36·2
1902	20·9	18·8	34·9
1901	24·4	22·4	38·3
1900	26·7	24·6	41·8
1899	25·3	22·7	44·4

Mit dem Herbst 1905 setzte in Magdeburg eine intensivere Fürsorge für Säuglinge ein. Mit welchem Erfolg? Die Sterblichkeit in den letzten drei Jahren ist so niedrig, daß sie nur durch das fürs ganze Reich günstige Jahr 1902 übertroffen wird. Nun habe ich aus den Zahlen, welche das Statistische Amt der Stadt Magdeburg mir geliefert hat, noch die Verhältniszahlen für eheliche und uneheliche Kinder berechnet, obgleich ich mir bewußt bin, daß mit einer derartigen Berechnung große Fehler verbunden sind; denn die Zahlen lassen sich nicht vergleichen, da von den unehelich Geborenen ein großer Teil bereits in den ersten Lebenswochen legitimiert wird und also aus der Zahl der unehelichen ausscheidet. Wir rechnen aber in der Statistik nur mit unehelich Geborenen und unehelich Gestorbenen. Trotz dieser Fehler möchte ich mich dieser Zahlen bedienen und darf es tun, da der Fehler alle Jahre in gleicher Weise trifft und es mir nur auf Vergleichzahlen ankommt. Aus den Zahlen sehen wir, daß die Sterblichkeit unter den unehelichen Kindern bedeutend stärker zurückgegangen ist als unter den ehelichen, und das dürfen wir wohl ohne weiteres als einen Erfolg der Säuglingsfürsorge hinstellen.

Aber im ganzen müssen doch die Erfolge im Vergleich zu der aufgewendeten Arbeit und zu den von kommunaler und privater Wohlfahrtspflege aufgebrachten Mitteln gering erscheinen.

Zu demselben Resultat kommt betreffs Halle eine Arbeit aus dem hygienischen Institut der dortigen Universität. In der Arbeit heißt es: „Seit 1900 macht sich eine lebhaftere Bewegung, dem Säuglingselend bei uns zu steuern, bemerkbar, jetzt, nach 7 Jahren, ist aber noch keine Beeinflussung der Mortalitätszahlen zu erkennen.

Erfahrungen wie diese geben uns die Lehre, daß wir unsere Erwartungen betreffs Erfolgen in der Säuglingsfürsorge nicht zu hoch spannen und daß wir greifbare Erfolge nicht in zu kurzer Zeit erwarten dürfen. Wir dürfen aber andererseits dem Kampfe nicht zu kleinmütig entgegensehen; denn daß die hohe Mortalität unter den Kindern des ersten Lebensjahres nicht unabwendbar ist, zeigt uns das Beispiel der oben angeführten nordischen Länder und zeigt uns in unserem Vaterlande das Beispiel einzelner Städte wie Barmen, Cassel, Charlottenburg, Elberfeld, deren Säuglingsmortalität der jener Länder gleichkommt. Ferner zeigt es uns auch ein Versuch, der von einem amerikanischen Philanthropen in einer kleinen Stadt Badens ausgeführt wurde. Mit Aufwendung nicht geringer Mittel wurde in dem Städtchen eine Krippe und Milchküche eingerichtet, ein

Wöchnerinnenschutz organisiert und für alle möglichen hygienischen Einrichtungen gesorgt, außerdem wurden auch sonst noch Unterstützungen gewährt. Mit all diesen Mitteln gelang es auch tatsächlich, die vorher hohe Säuglingsmortalität erheblich herabzusetzen. Nur war die Deutung des Erfolges, wie sie der Urheber des Versuches geben wollte, falsch: er hätte den Erfolg am liebsten auf die Milchverteilung oder vielmehr auf sein System der Milchpasteurisierung zurückgeführt, in Wirklichkeit handelte es sich um eine Hebung des Wohlhabenheitsgrades der Bevölkerung, und zwar der Wohlhabenheit auf dem beschränkten Gebiet des Säuglings- und Mutterschutzes. Interessant ist der Versuch, aber er bringt uns praktisch wenig vorwärts; denn ein amerikanischer Millionär kann wohl für ein kleines Städtchen die notwendigen Mittel aufwenden, aber in keinem Staate dürften der Wohlfahrtspflege so große Mittel zur Verfügung stehen, um den Versuch im großen zu wiederholen und zu einer dauernden Organisation zu gestalten. Also werden wir immer wieder gezwungen sein, auf die Grundfrage zurückzugehen, welche Ursachen der hohen Säuglingssterblichkeit zugrunde liegen und das ganze Problem in Einzelfragen zu zerlegen. Und dann gilt es zu erwägen, was erreichbar ist.

Wenn wir also auf die Ätiologie der Krankheit, welche wir an unserem Volke beobachten, eingehen, wenn wir fragen, welche Ursachen unserer hohen Säuglingsmortalität zugrunde liegen, so gibt uns die Praxis des täglichen Lebens Erfahrungen an die Hand, welche in der Statistik zahlenmäßig Ausdruck finden. Ich möchte zunächst nicht gruppieren, auch nicht nach dem Grade des Einflusses eine bestimmte Reihenfolge aufstellen, sondern will nur eine Reihe von Tatsachen anführen. Die Sterblichkeit unter den Kindern des ersten Lebensjahres ist bei weitem am höchsten in den ersten Lebenstagen, sie geht in den ersten Wochen rapid herunter und steigt nur zum Ende des ersten Lebensjahres noch einmal um weniges an. Sie ist unter künstlich genährten Kindern etwa 6- bis 7mal so groß als unter Brustkindern. Die Kurve der Sterblichkeit im Laufe des Jahres hat einen steilen Gipfel in den heißen Sommermonaten Juli bis September, einen zweiten aber niedrigeren Gipfel im Januar-Februar. Die Säuglingsmortalität ist bei den wohlhabenden Kreisen der Bevölkerung äußerst gering und um so höher, je tiefer der soziale Stand der Familie ist; sie ist abhängig von der Wohnungshygiene. In kinderreichen Familien ist sie größer als in kinderarmen und steht bei ehelichen und unehelichen Kindern etwa im Verhältnis 20:35.

Diese Aufzählung allein wird Ihnen bereits einen Begriff von der Vielgestaltigkeit des Krankheitsbildes geben, mit dem wir es zu tun haben. Medizinisch gesprochen — dürfen wir wohl kaum annehmen, daß es sich um eine Krankheit und um einen Krankheitserreger handelt. Unter den Erscheinungen können wir zwei große Gruppen unterscheiden, eine soziale und eine medizinische. Zu der ersteren rechne ich den Einfluß der Wohlhabenheit, der Wohnung, des Kinderreichtums und der Unehelichkeit, zu der zweiten alle übrigen, die in mehr oder weniger engem Zusammenhang mit der Ernährung des Kindes stehen. Wenn wir nun an die Behandlung der Krankheit herangehen wollen, so müssen wir uns vor einseitiger Überschätzung einzelner Faktoren hüten. Die Abhängigkeit der Säuglingsmortalität von der Wohlhabenheit ist nicht zu leugnen, und in

engem Zusammenhang damit steht die Wohnungsfrage, aber es ist gewiß falsch, wenn heute wieder von seiten der Hygiene* der Versuch gemacht wird, den Kampf gegen die Säuglingssterblichkeit ganz auf das Gebiet der Wohnungsreform hinüberzuspielen. Und bei allen sozialen Fragen dürfen wir nicht aus den Augen lassen, daß durchgreifende Reformen auf unendlich große materielle und andere Schwierigkeiten stoßen, und daß der eventuelle Erfolg erst in weiter Ferne in Aussicht steht. Da verheißt der andere Weg — wenn der Ausdruck auch schief ist, denke ich doch, daß Sie mich recht verstehen, wenn ich ihn medizinische Reform bezeichne — sicheren Erfolg. Denn da haben wir positive Anhaltspunkte. Allein die beiden Tatsachen, daß bei allen Todesfällen im Laufe des ersten Lebensjahres Ernährungsstörungen in etwa 70% der Fälle direkte oder indirekte Todesursache sind, und daß die Sterblichkeit unter den künstlich genährten Kindern um so viel höher ist als unter den Brustkindern, geben uns für die Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit eine Richtung, der wir getrost folgen können; und die erste Aufgabe in dieser Richtung wäre die Verbreitung der natürlichen Ernährung. Wie machen wir das? Ich möchte die Frage nach bekanntem Usus mit einer zweiten beantworten, nämlich mit der: Warum ist das Selbststillen bei uns im Gegensatz zu vergangenen Zeiten und zu anderen Völkern so selten geworden? Wir, d. h. die in der Praxis stehenden Kinderärzte wissen, daß es nicht an der physischen Unfähigkeit der Frauen zum Stillen liegt, sondern daß soziale Verhältnisse, Änderungen in den Sitten und Bräuchen, in den Anschauungen unserer Frauenwelt und nicht zum mindesten die Nachgiebigkeit der Ärzte und Hebammen Schuld daran trägt. Jedenfalls stehen wir nicht, wenigstens heut noch nicht, unabänderlichen Tatsachen gegenüber. Da kann Propaganda, guter Wille und vernünftige Belehrung schon noch Wandel schaffen.

Seit der Schrift von *v. Bunge* über die zunehmende Unfähigkeit der Frauen zum Stillen ihrer Kinder ist über diese Frage sehr viel diskutiert worden; die Reformvorschläge *Bunges* sind überhaupt nicht zu verwirklichen. Aber es ist auch nicht notwendig; denn es handelt sich nicht um eine physische Unfähigkeit zum Stillen. Die Publikation *Bunges* hat den einen großen Erfolg gehabt, daß sie schon durch den Namen ihres Autors die allgemeine Aufmerksamkeit dieser Frage zugewendet und eine Nachprüfung veranlaßt hat. *Bunge* spricht von einer Stillfähigkeit nur dann, wenn eine Mutter ihre Kinder in der Regel 9 Monate hindurch gestillt hat. Das ist das Ideal, und wir brauchen nicht so weit in unseren Forderungen zu gehen. Wenn es sich um die Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit handelt, erreichen wir schon unendlich viel, wenn die Kinder zum mindesten 4 oder 6 Monate gestillt werden; denn dann bietet auch die künstliche Ernährung keine wesentlichen Schwierigkeiten. Fast aus allen Staaten liegen Berichte vor, in denen Ärzte mit großer Erfahrung sich dahin aussprechen, daß mindestens 90% aller Frauen imstande sind, ihr Kind, und wäre es nur 6—8 Wochen, zu stillen. Und wenn in einzelnen Entbindungsanstalten diese Zahlen nicht einmal für die ersten 10 Tage nach der Entbindung erreicht werden, so liegt es nicht an der Unfähigkeit der Mutter, sondern an der der Ärzte und Hebammen. Meine

* *Liefmann*, Die Bedeutung sozialer Momente für die Säuglingssterblichkeit, nebst kritischen Bemerkungen zur Milchsterilisierungsfrage. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten, 62. Bd., 1908, S. 199.

Herren! Sie kennen die Schwierigkeiten, welche bei der Einleitung und Durchführung des Stillens in den ersten Lebenswochen entstehen und wie sie zu beseitigen sind; bei der Wichtigkeit des Gegenstandes erscheint es mir jedoch nicht unzweckmäßig, die wesentlichen Punkte hervorzuheben. Da kommt zuerst die Frage, ob die Mutter, welche ihr Kind stillen will, Milch genug hat. Hat sie bereits ein anderes Kind gestillt, so geht sie mit der Hoffnung ins neue Wochenbett hinein, daß sie auch dieses Kind wird nähren können. Um so größer ist bei dem ersten Kinde die Furcht, ob die Milch ausreichen wird. Die Frage läßt sich vor der Entbindung überhaupt nicht beantworten, sie wird erst durch die Beobachtung entschieden. In den ersten 24 Stunden geben wir dem Neugeborenen überhaupt keine Nahrung, oder höchstens etwas dünnen Tee. Wird nun das Kind am zweiten Tage angelegt, so hat es seine Schwierigkeiten, bis das Kind das Nehmen, die Mutter das Geben erlernt. Oft ist die Brust schwergängig, so daß das Kind nur mühsam trinken, oft die Brust durch Milchstauung so prall gespannt, daß das Kind die Warze und Warzenhof nur schwer richtig fassen kann. Dann gehört eine unermüdliche Geduld dazu, um in den Versuchen nicht zu erlahmen. Denn auch wenn das Kind wirklich nur wenig Nahrung erhält, wird doch durch seine Saugbewegungen der Reiz ausgelöst, durch den die Milchsekretion in Gang kommt. Es ist wohl bekannt, daß häufig 6 oder 8 Tage nach der Entbindung vergehen, ehe die Milch in die Brust einschießt. Hätte aber die Mutter die Versuche, das Kind anzulegen vorher aufgegeben, dann wäre das Einschießen überhaupt nicht erfolgt. Und weiter! Damit das Kind kräftige Saugbewegungen ausführt, ist es notwendig, daß es durch Hunger dazu veranlaßt wird. Es darf also nicht andere Nahrung aus der Flasche erhalten, solange die Mutter die Absicht aufrecht erhält, ihr Kind zu stillen. Es könnte so manche Mutter diese Absicht durchführen, wenn ihr ein verständiger Berater zur Seite stände. Die Mutter wird die Geduld nicht verlieren, solange ihr der Hausarzt mit aller Entschiedenheit sagt: Es wird gehen. Dann kommt die zweite Frage, die nach der Qualität der Milch, welche strikt dahin zu beantworten ist: Hat die Mutter überhaupt Milch, so ist diese für das Kind geeignet. Bleibt noch schließlich die letzte Frage, die allerdings zeitlich zumeist zuerst gestellt wird, die Frage, ob die Mutter ohne gesundheitlichen Schaden für sich und ihr Kind zu stillen imstande wäre. Als wirklichen Hinderungsgrund erkennen wir nur schwerste Krankheitszustände der Mutter an und haben sorgfältig zu prüfen, ob die Bedenken wegen des Gesundheitszustandes der Mutter so ernst sind, daß das Kind seiner natürlichen Ernährung zu berauben und den Gefahren künstlicher Ernährung auszusetzen ist.

Diese drei Fragen: Hat die Mutter genug Milch? Ist die Milch qualitativ geeignet? Darf die Mutter stillen? sind es, deren falsche Beantwortung so oft Schuld daran ist, daß den Kindern die natürliche Ernährung entzogen wird. Da kann eine vernünftige Belehrung der Mütter, der Hebammen und Ärzte gewiß Gutes schaffen.

Es gibt heute so viele populäre Schriften, in denen von der Notwendigkeit des Selbststillens gesprochen wird, in allen Zeitungen finden wir Artikel darüber aus mehr oder weniger berufener Feder; die Schriftsteller glauben genug getan zu haben, wenn sie in dieser Weise die Propaganda treiben. Die ist aber gewiß nicht ausreichend, einerseits dürfen

wir der Mutter nicht allein sagen: Du sollst stillen, sondern wir müssen ihr auch sagen, wie sie stillen soll, und andererseits muß sich dazu die Propaganda der Tat gesellen, welche materiell hilft, wenn die Mutter aus sozialen Gründen nicht imstande ist, ihr Kind selbst zu pflegen und zu nähren.

Wenn nun aber wirklich keine natürliche Ernährung für das Kind zur Verfügung steht, dann kommt für den ärztlichen Berater die Belehrung über künstliche Ernährung als weitere Aufgabe hinzu, und da möchte ich allen denen, welche praktische Säuglingsfürsorge ausüben, den Rat geben, nicht zu weit auf Einzelheiten einzugehen. Im einzelnen Falle kann und soll der behandelnde Arzt sein ganzes Wissen anwenden, um eine strikte Indikation für bestimmte Ernährungsvorschriften zu stellen. Wenn es sich aber um populäre Belehrung, um eine Bekämpfung allgemein verbreiteter Unsitten handelt, dann soll er sich darauf beschränken, den wesentlichen Inhalt unserer Ernährungslehre den Müttern klar zu machen und in wenigen Sätzen wiederzugeben.

Diese fundamentalen Sätze sind die folgenden:

Das Kind soll im Laufe des ersten Lebensjahres nie mehr als fünf Mahlzeiten im Laufe von 24 Stunden erhalten. Die geringste Menge von Nahrung, bei welcher das Kind gedeiht, ist das Optimum der Quantität. Das Kind darf nicht länger als 2 oder 3 Tage ausschließlich Mehlsuppe ohne Milch, darf nicht über das erste Halbjahr heraus ausschließlich Kuhmilch erhalten und soll vom 6. Monat ab an eine gemischte Kost mit Gemüse gewöhnt werden. Bei der Zubereitung der Milchnahrung ist Sauberkeit, schnelle und dauernde Kühlung das erste Erfordernis. Zeigen sich beim Kinde Krankheitserscheinungen, so ist die Nahrung auszusetzen und der Arzt zu rufen.

Meine Herren! Ich sollte mich wohl entschuldigen, daß ich Ihnen von Dingen spreche, die Ihnen wohl bekannt sind. Aber die Erfahrung des täglichen Lebens lehrt uns, daß es durchaus nicht unnütz ist, bei Gelegenheit immer wieder die Grundprinzipien der Säuglingsernährung zu betonen. Man begegnet nur allzu häufig noch den Fällen, in denen der Hausarzt nicht energisch genug auf das Stillen hingedrängt oder in denen er sich gar zu leicht entschlossen hat, das Stillen abzubrechen, oder anderen, in denen die stillende Mutter sich auf ärztlichen Rat einem geradezu grausamen Eß- und Trinkregime unterzieht, weil sie sonst die Milch verliere. Schlimmer aber als die mündlichen falschen Ratschläge eines einzelnen Arztes wirken manche Merkblätter und populäre Schriften, welche den Zweck haben oder haben sollten, vernünftigere Anschauungen über Pflege und Ernährung des Kindes unter das Volk zu tragen. Seit einigen Jahren habe ich solche populäre Schriften und Merkblätter gesammelt. Es ist unglaublich, welch eine Unmenge von derartigen Schriften und Schriftchen Jahr für Jahr erscheinen, und zwar nimmt Deutschland dabei in der Literatur bei weitem die erste Stelle ein, aber noch weniger glaublich ist es, welche Lehren alle auf diese Weise verbreitet werden. Man kann sagen, es gibt beinahe keinen Unsinn, kein Märchen, keine Unsitte in der Ernährung, die man nicht durch ernsthafte Empfehlung eines Autors belegen könnte. Erstaunlich ist es auch, daß sich zur Belehrung des Publikums Autoren berufen glauben, die sich auf diesem Gebiet niemals ernsthaft beschäftigt haben. Es sind entweder alte Herren, welche das, was sie vom

ersten Jahre ihrer Praxis an 20, 30 und 40 Jahre hindurch den Müttern zur Belehrung gesagt haben, wiederholen, oder es sind junge Herren, denen der Mangel an Praxis noch Zeit für literarische Arbeiten gibt, die mit möglichst wenig tatsächlicher Arbeit verknüpft sind. Die Forscher aber, die wirkliche Erfahrung auf dem Gebiet der Säuglingspflege und -Ernährung besitzen, halten es unter ihrer Würde, populäre Schriften, die im allgemeinen nicht hoch eingeschätzt werden, zu schreiben. Das ist sehr zu bedauern, denn ebenso wie der beste und erfahrenste Kinderarzt gerade gut genug ist, um eine Säuglingsfürsorgestelle zu leiten, gerade so gehört eine große Erfahrung dazu, um eine populäre Schrift so abzufassen, daß sie das Notwendige bringt, keine Irrtümer enthält und Unnötiges wegläßt. Ich will nicht davon sprechen, daß in mancher dieser populären Schriften wissenschaftliche Auseinandersetzungen sich finden, die vom Autor selbst nicht verdaut sind, geschweige denn, daß sie von Laien verdaut werden könnten. Aber im Interesse der Sache muß ich auf die großen Differenzen, die in der Ernährungslehre bestehen, hinweisen. Sehen wir uns zum Beispiel an, welche Vorschriften betreffs der Mahlzeiten bestehen. So verlangt der eine 5 Mahlzeiten, der andere 7, der dritte zweistündliche Ernährung. Bei der Wahl der Nahrung empfiehlt der eine für Neugeborene Zusatz von Wasser, der andere von Haferschleim zur Milch. Der eine läßt die Milch sterilisieren, der andere pasteurisieren, der dritte läßt sie ungekocht verabreichen und jeder von diesen Autoren spricht seine Meinung mit einer apodiktischen Sicherheit aus, die jede andere Meinung ausschließt. Es muß auf jeden Laien einen höchst merkwürdigen Eindruck machen, wenn er diese Widersprüche feststellt, welche eigentlich berufen sind, jeden Glauben an ärztliches Wissen und ärztliche Kunst zu untergraben. Praktisch hat es eine viel größere Bedeutung, als man annehmen möchte, und jeder Arzt lernt diese Bedeutung in der Praxis kennen, so zum Beispiel, wenn er einer Mutter auseinandersetzt, daß alle die medikamentösen Mittel, denen ein Einfluß auf die Vermehrung der Milchsekretion zugeschrieben wird, tatsächlich keinen Erfolg haben, und diese Mutter beruft sich auf so und so viele Autoren, welche Lactagol zum Beispiel empfehlen. Wenn derartige Streitfragen, wie zum Beispiel die Wirkung der Lactagoga, in wissenschaftlichen Zeitschriften erörtert werden, so kann dies eine Verwirrung im Denken des einen oder anderen Arztes hervorrufen, der über zu wenig Erfahrung oder zu wenig Kritik verfügt. Wenn aber in populären Schriften solche Irrlehren verbreitet werden, so hat das eine viel weittragendere Bedeutung, denn es kommt ja dazu, daß hinter vielen dieser populären Publikationen die Autorität eines großen Vereins oder einer Behörde steht, von der aus die Schriften empfohlen und verbreitet werden. Vielfach ist es ein Segen, daß die Merkblätter, welche von den Standesämtern verteilt werden, von den Müttern überhaupt nicht gelesen werden. Aber für den anderen Teil der Mütter, welche in dem Merkblatt Belehrung suchen, wäre unbedingt zu wünschen, daß sie eine wirkliche Belehrung finden können. Eine Kontrolle der Schriften und Merkblätter wäre meines Erachtens ebenso notwendig wie eine Kontrolle der Kurpfuscherannoncen und Empfehlungen, mit denen die populären Schriften, zum mindesten die von einzelnen Autoren herausgegeben werden, den Mangel an Uneigennützigkeit teilen. Die Wertlosigkeit der Schundliteratur macht die Beschäftigung nicht erquicklich, aber sie zwingt die Aufsichtsbehörden zur Aufmerksam-

keit. Alles in allem glaube ich, daß durch die populären Schriften auf diesem Gebiet, so wie sie heute sind, mehr Schaden als Nutzen gestiftet wird.

Man könnte sich wohl fragen, ob es nicht zweckmäßig wäre, auf die Belehrung durch Merkblätter und populäre Schriften ganz zu verzichten. Die Frage ist gar nicht zu diskutieren, denn wir werden zum Beispiel die Verbreitung von Schriften, die zu Reklamezwecken von Fabrikanten ausgegeben werden, nicht hindern; und darum ist es notwendig, die schlechten Belehrungsschriften durch gute zu ersetzen und zu verdrängen.

Mag aber auch die Zweckmäßigkeit einer Belehrung durch Druckschriften zweifelhaft sein, jedenfalls wird die Verbreitung vernünftiger Anschauungen über Ernährung eine der ersten Aufgaben der Säuglingsfürsorge sein. Aber ihr Wirkungskreis ist beschränkt, denn mit Belehrung können wir im allgemeinen nur den Müttern nutzen, welche sie suchen. Wir können die Mütter der fürsorgebedürftigen Kinder recht gut in drei Gruppen einteilen: 1. in solche, welche ihr Kind nicht schützen wollen, 2. in solche, welche ihr Kind nicht schützen können, und 3. in solche, welche nicht wissen, wie sie es schützen sollen. Wir werden mit Belehrung nur der dritten Gruppe nutzen können. Diese Dreiteilung möchte ich betonen, denn sie ist von maßgebender Wichtigkeit für die ganze Organisation der Säuglingsfürsorge und gibt die Grundlage für die Kritik der Erfolge. Um Mißverständnisse zu vermeiden, möchte ich davor warnen, die Gruppe der Mütter, welche ihre Kind nicht schützen wollen, zu eng aufzufassen. Aus Gesprächen mit jüngeren Kollegen weiß ich, daß mancher Arzt überrascht ist von der Beobachtung, in wie vielen Fällen das neugeborene Kind als ein recht unwillkommener Zuwachs zur Familie angesehen wird. Und das trifft nicht etwa nur für arme Familien zu, sondern im Gegenteil fast noch häufiger für die mittleren Bevölkerungsschichten. Es ist bei uns oft über das Zweikindersystem der Franzosen gespöttelt worden, in Wirklichkeit begegnet man denselben Anschauungen, welche dem System zugrunde liegen, ebenso bei uns. Und die Folge ist, daß den Eltern, denen das Kind unbequem oder unwillkommen, jedenfalls unerwünscht ist, auch der Wille fehlt, alles zu opfern, um das Kind gesund und am Leben zu erhalten. Das ist eine Tatsache, die nicht zu leugnen ist, und mit der wir bei der Organisation der Fürsorge unbedingt zu rechnen haben. Die Fürsorge ist eben nicht nur eine ärztliche, sondern eine soziale Aufgabe. Um Ihnen die Ziele und Wege des modernen Säuglingsschutzes verständlich zu machen, will ich zunächst die beiden großen Organisationen, welche gewissermaßen die Vorläufer unserer Säuglingsfürsorge gewesen sind, besprechen, nämlich das Findelwesen und das Pflegekinderwesen.

Gehe ich auf die Entwicklung des Findelwesens ein, so folge ich dabei den klaren Auseinandersetzungen, welche Dr. *Reicher* in einem Vortrag auf der vorjährigen Naturforscherversammlung gegeben hat. Die Findelanstalt war in ihren Anfängen die verkörperte Reaktion des Christentums gegen die heidnische Unsitte der Kindesweglegung und des Kindesmordes. Sie war die Sammelstelle für die anderwärts ausgesetzten Kinder. Die sogenannte Drehlade, welche vom Papste Innocenz III. im XII. Jahrhundert eingeführt wurde, sollte dem Kindesmorde vorbeugen und ist ge-

wissermaßen das Symbol für diese älteste Art der Findelanstalten, welche die schutzbedürftigen Kinder aufnahmen, ohne nach dem Namen und Stand der Eltern zu fragen, ohne zu fragen, ob dem Kinde durch die unbedingte Aufnahme in die Anstalt Rechte entzogen werden. Dieses System hat sich zum Teil noch bis in die neueste Zeit in den romanischen Staaten erhalten, verschwindet aber mehr und mehr.

Die Findelpflege germanischen Systems beruht auf dem Grundsatze der modernen Armenpflege, das heißt: es erfolgt Unterstützung, wenn die Unterhaltspflicht der Eltern versagt. Ein Übergangsstadium zwischen beiden Systemen und einen Typus für sich stellt die Josefinische Findelanstalt in Österreich dar.

Kaiser Josef II. gründete die Gebär- und Findelanstalt als „Zufluchtsstätten für gefallene uneheliche Weibspersonen und ihre Leibesfrucht“. Sie waren in erster Linie Humanitätsanstalten und nicht Armenanstalten und galten dem Schutze der gefallenen Frauen aller Stände. Die Geheimhaltung der Mutterschaft war grundlegendes Prinzip. Dieses hatte zur Folge, daß der rechtliche Anspruch des Kindes gegenüber Mutter und unehelichem Vater nicht geltend gemacht, diese von der Unterhalts- und Erziehungspflicht befreit waren.

Ich habe diese drei Haupttypen der Findelversorgung gekennzeichnet, ohne zunächst auf die Modifikation einzugehen. Die Findelanstalten haben im Laufe der Zeit ihre Aufnahmebedingungen und ihre gesamte Organisation so sehr verändert, daß es unbedingt notwendig ist, auf diese einfachen Grundtypen zurückzugehen, um die jetzt in der Gegenwart bestehenden Systeme zu verstehen und einzuteilen. Es gibt heute noch in Italien und Argentinien Findelanstalten, welche schlecht und recht nach dem alten romanischen System arbeiten und auch noch eine Drehlade haben, aber es ist wohl nur eine Frage der Zeit, daß dieses äußere Zeichen der absoluten Anonymität vollständig verschwindet. Ich möchte Ihnen einen Überblick geben über die Form, welche gegenwärtig das Findelwesen in den verschiedenen Staaten hat. Wir beginnen mit den romanischen Staaten. In Italien findet man Findelanstalten der verschiedensten Systeme, und zwar darum, weil den verschiedenen Provinzen die Regelung der Findelversorgung überlassen ist. Im großen und ganzen dienen die Anstalten als Durchgangsstationen, bis die Kinder in Außenpflege untergebracht werden. Die Außenpflege wird von der Zentrale aus kontrolliert. In einzelnen Provinzen besteht nur eine Aufnahmezentrale, in anderen bestehen Findelhäuser der primitivsten Art, wiederum in anderen bestehen moderne Anstalten. Seit Jahren ist man bereits damit beschäftigt, das Findelwesen Italiens einheitlich zu organisieren; immer wieder werden von Ärzten, Verwaltungsbeamten und Juristen Gesetzesvorschläge ausgearbeitet, aber noch keiner ist Gesetz geworden. In Spanien sind die Verhältnisse ähnlich, abweichend davon sind sie in Frankreich organisiert. Die Kinderarmenpflege steht unter staatlicher Leitung und Aufsicht. Die Aufnahme erfolgt im Bureau Ouvert. Im Pariser Findelhaus findet die Aufnahme aller Kinder, die eingebracht werden, statt, ohne daß die Personen, welche das Kind einliefern, verpflichtet sind, Namen und Stand der Eltern anzugeben. Alle die Anstalten, welche dem service des enfants assistés dienen, sind auch hier im wesentlichen Durchgangsanstalten und Zentralstellen für die Überwachung der Außenpflege.

Ganz anders als die romanischen Findelanstalten sind die russischen organisiert. Es bestehen drei allerdings sehr große Findelanstalten in Moskau, Petersburg und Warschau. Die Kinder werden mit ihren Müttern aufgenommen und bleiben monatelang in der Anstalt, bis sie in Außenpflege untergebracht werden. Die Mütter werden unter Umständen noch länger in der Anstalt als Ammen zurückbehalten. Ein besonderes System finden wir in Ungarn (das ungarische System der Säuglingsfürsorge). Es hat sich nicht wie in den bisher gesagten Staaten aus einfachen Anfängen entwickelt, sondern es ist von den staatlichen Behörden mit sorgfältiger Berücksichtigung der Anforderungen moderner Säuglingspflege geschaffen worden. Es geht von dem Grundsatz aus, Mutter und Kind nicht zu trennen und dem Kinde die natürliche Ernährung zu sichern. Über das ganze Land sind Asyle verteilt, in denen gesunde Kinder vorübergehend, kranke bis zur Heilung aufgenommen werden. Im übrigen werden die Kinder nach Möglichkeit auf dem Lande untergebracht, eventuell zusammen mit der Mutter in fremder Familie. Die ganze Säuglingsfürsorge ist staatlich, und in allen Arbeiten und Verordnungen wird das Recht des Kindes auf die staatliche Fürsorge betont.

Kommen wir nun zum Schluß zu den germanischen Ländern, so finden wir Findelhäuser auch heutzutage noch in England, Schweden und Österreich. Das Findelhaus in London, das einzige, welches mir in England bekannt ist, hat seiner Natur nach kaum noch eine Ähnlichkeit mit den alten Findelhäusern. Es ist ein Erziehungsheim, in welches die Kinder, nachdem sie die ersten Lebensjahre in Einzelpflege auf dem Lande zugebracht haben, zu gemeinsamer Erziehung aufgenommen werden. In Schweden gibt es ein großes staatliches Findelhaus in Stockholm, das ursprünglich vor etwa 100 Jahren als Stiftung begründet, später mit großen Privilegien ausgestattet wurde, und ein kleineres Findelhaus in Upsala, das ungefähr nach denselben Prinzipien geführt wird wie das Stockholmer, übrigens erst seit wenigen Jahren besteht. Ich will also nur auf die Organisation des Stockholmer Findelhauses eingehen, dessen Baulichkeiten übrigens heute noch für alle Säuglingsanstalten mustergiltig sind. Die Kinder werden ins Findelhaus als Neugeborene mit der Mutter aufgenommen und bleiben vier Monate bei natürlicher Ernährung in der Anstalt; dann werden die Kinder, während die Mutter eventuell noch Ammendienste in der Anstalt tut, in Einzelpflege auf das Land entlassen. Dem Findelhause werden vielfach Kinder von der Armenverwaltung überwiesen. Für eine einmalige Abzahlung von 400 Kronen übernimmt das Findelhaus die Sorge und Erziehung des Kindes bis zum 14. Lebensjahre. Übrigens hat sich das alte System der Findelanstalt wenigstens insofern noch erhalten, als in den russischen Findelhäusern, in Paris und in Stockholm die Möglichkeit gegeben ist, das Kind dem Findelhause zu übergeben, ohne daß seine Herkunft bekannt wird. In Stockholm kann jede Privatperson bei Erlegung von 600 Kronen anonym ein neugeborenes Kind dem Findelhause überweisen und ist damit aller Verpflichtungen gegenüber dem Kinde und der Anstalt ledig. In einzelnen Findelanstalten ist wenigstens soweit auf das Recht des Kindes Rücksicht genommen, daß Arzt oder Hebamme, die bei der Entbindung zugegen sind, Namen und Stand der Mutter festzustellen und die Angaben in einem verschlossenen Kuvert bei der Aufnahme im Findelhaus zu hinterlegen haben. Es soll

dies die Möglichkeit geben, eventuell auch später Erbrechte des Kindes geltend zu machen. Es hat sich nur zu oft herausgestellt, daß der in dem verschlossenen Kuvert enthaltene Zettel unbeschrieben war. Übrigens ist die Organisation des Findelwesens in Schweden die einzige, mit der die einheimischen Behörden und die Anstalt selbst auch heute noch zufrieden sind, während in allen übrigen Staaten immer wieder Vorschläge für Reform des Findelwesens gemacht werden.

Und so kommen wir nun zu den österreichischen Findelhäusern, deren Zahl heute auf drei zurückgegangen ist, nämlich auf die Findelanstalt in Wien, Prag und Graz. Ich gehe zunächst auf die Organisation der Wiener und Prager Findelanstalt ein. Auch sie sind im wesentlichen Durchgangsstationen für die gesunden Kinder, die Zentralstelle für die Außenpflege und Krankenstation, falls die Findlinge in der Außenpflege erkranken. Der größte Vorteil der Anstalt wie der Stockholmer und der russischen Anstalten ist der, daß die in die Anstalt aufgenommenen Säuglinge fast ausnahmslos natürlich ernährt werden. Der Nachteil der Wiener und Prager Anstalt ist der, daß fast 90% aller Kinder spätestens an ihrem zehnten Lebenstage von der Mutter getrennt und fremder Pflege und künstlicher Ernährung überwiesen werden. Damit Sie das verstehen, muß ich zunächst hervorheben, daß für die Aufnahme in die Findelversorgung die Geburt in der Gebäranstalt, die mit dem Findelhaus in Verbindung steht, Vorbedingung ist. Diese Maßnahme wurde getroffen, um dem Unterricht in den Universitäts-Frauenkliniken möglichst zahlreiches Material zuzuführen. Alle die Frauen, die Findelversorgung für ihr Kind in Aussicht genommen haben, werden am zehnten Lebenstage des Kindes mit dem Kinde dem Findelhaus überwiesen. Sie haben mit der unentgeltlichen Entbindung und mit der Aufnahme des Kindes in Findelversorgung die Verpflichtung übernommen, drei Monate Ammendienst im Findelhause zu leisten. Aus der Zahl der Wöchnerinnen sucht nun der Findelhausarzt die am besten als Ammen geeigneten aus, soweit in der Anstalt Bedarf vorhanden ist, und die Ammen werden mit ihren Kindern aufgenommen. Alle übrigen Kinder, und es sind gegenwärtig wie gesagt ungefähr 90%, da der Bedarf der Anstalt an Ammen nicht größer ist, werden der Mutter abgenommen und in fremde Pflege untergebracht. In der Organisation kaum noch mit diesen alten josefinischen Anstalten zu vergleichen, ist die steiermärkische Findelanstalt in Graz. Kaum daß man von einer Anstalt sprechen kann; denn es ist im wesentlichen nur ein Aufnahme- und Vermittlungsbureau, da alle Kinder sofort nach der Entlassung aus der Gebäranstalt in Außenpflege untergebracht werden. Das Wesentlichste aber an der Neuorganisation ist das, daß für die Aufnahme in Findelversorgung der Nachweis der Armut notwendig ist. Damit ist die Grazer Findelversorgung direkt in die Armenpflege eingegliedert.

Sie sehen also, daß auch heute noch in den europäischen Staaten Findelanstalten und Findelversorgung der verschiedensten Form erhalten ist, daß aber im großen und ganzen die Entwicklung von der Anonymität der Aufnahme zum Nachweis der Unterstützungsberechtigung sich vollzieht. In Deutschland haben gleichfalls Findelanstalten bestanden, zum Beispiel in Nürnberg, München, Hamburg, Straßburg, Danzig, Dresden, aber sie haben vor länger als einem Jahrhundert bereits ihre Bestimmung geändert und da, wo heute noch bei uns Anstalten, wie zum Beispiel in

Dresden, Leipzig, Straßburg den Namen Findelhaus tragen, ist es eben ein bloßer Name; denn die Anstalten selbst sind nichts als Waisenhäuser oder Armen-Kinderanstalten.

Neben dem Findelwesen hat sich im Laufe des letzten Jahrhunderts in den meisten Staaten eine zweite Organisation entwickelt, die ausschließlich dem Schutze einer bestimmten Gruppe von Kindern dient, nämlich die Aufsicht über die Ziehkinder. Je mehr die Frauen am Erwerbe außer dem Hause tätigen Anteil nehmen, um so mehr tritt das Ziehkinderwesen hervor. Sei es nun, daß die Mutter gezwungen ist, den Unterhalt für sich und ihr Kind durch Arbeit in der Fabrik, oder im Geschäft oder (in dienender Stellung) als Dienstmädchen zu verdienen, in sehr vielen Fällen ist sie, um überhaupt die Möglichkeit des Verdienstes zu haben, gezwungen, ihr Kind fremder Pflege anzuvertrauen. Je mehr das Ziehkinderwesen an Ausdehnung gewann, desto öfter waren die Behörden gezwungen, mit diesen Kindern sich zu beschäftigen, und von Zeit zu Zeit wird die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit durch Engelmacherinnenprozesse auf die besondere Gefährdung dieser Kinder hingewendet, bis ein Staat nach dem andern sich entschlossen hat, eine besondere staatliche oder polizeiliche Aufsicht für diese Kinder einzuführen. Die Entwicklung dieser Gesetzesorganisation ist kürzer und schneller als die des Findelwesens; denn so weit ich es übersehe, dürfte kaum eine behördliche Verordnung über die Kontrolle der Ziehkinder über das Jahr 1840 zurückgehen. Aber auch diese Entwicklung ist interessant deswegen, weil man sieht, wie trotz allen Widerstrebens ein Staat nach dem andern sich gezwungen sieht, die Kontrolle zu verschärfen. Ich kann es Ihnen am besten an dem Beispiel von England zeigen. Im Jahre 1897 wurde ein Gesetz geschaffen, nach welchem die Kinder, welche gegen Entgelt in fremder Pflege untergebracht werden, bei der lokalen Behörde anzumelden sind. Ausgenommen von dem Zwang der Anmeldung wurden die Familien, welche nur ein Kind in Pflege haben, und welche dafür eine Pauschalsumme über £ 20 oder periodische Zahlungen erhalten. Der Gesetzgeber nahm also an, daß die Pflegekinder in derartigen Familien gut versorgt sind und eines besonderen Schutzes nicht bedürfen. Dieses Gesetz vom Jahre 1897 richtete sich in erster Linie gegen das sogenannte Baby Farming. Die Annahmen des Gesetzgebers haben sich aber nicht als richtig erwiesen. War wirklich ein Kind von seiner Mutter oder dem wohlhabenden Vater für mehr als £ 20 einer fremden Familie übergeben und diese damit von dem Zwang der Anmeldung befreit, so wurde häufig das Kind von dieser ersten Pflegefamilie zu einem geringeren Satz weiter vergeben. Jedenfalls blieben die aus der mangelnden Kontrolle sich ergebenden Übelstände, auch wenn sie nicht in Engelmacherinnenprozessen zur öffentlichen Kenntnis kämen, bestehen und gaben die Veranlassung zu einer Verschärfung des Gesetzes, welches im Laufe des letzten Jahres verhandelt worden ist. Der erste Entwurf dieses Gesetzes forderte einmal die Erhöhung der Altersgrenze von 2 auf 5 Jahre und verlangte, daß die Ausnahmestellung der Kinder, für welche eine Pauschalsumme über £ 20 gezahlt wird, aufgehoben wird. In den Verhandlungen und den Kommissionssitzungen wurde den Herren, welche die Abneigung des Briten gegen Eingriffe in sein Familienleben, gegen Polizei und Meldewesen zum Ausdruck brachten, die Erfahrung der

Säuglingsfürsorgen entgegengehalten, welche unbedingt einen energischen Schutz der Pflegekinder verlangen. Und so kam schließlich das Gesetz vom 24. Dezember 1908 zustande, in welchem die genannten Ausnahmebestimmungen vollständig gefallen sind und in welchem nun der § 1 einfach lautet: Kinder unter 7 Jahren, welche gegen Entgelt in fremder Pflege untergebracht sind, sind der lokalen Behörde anzumelden.

In Frankreich sind durch das unter dem Namen *Roussel* bekannt gewordene Gesetz alle Kinder in fremder Pflege unter staatliche Kontrolle gestellt. Ebenso bestehen gesetzliche Bestimmungen in den skandinavischen Staaten. In Deutschland ist die Frage des Ziehkinderwesens reichsgesetzlich nicht geordnet. Einzelne Bundesstaaten haben Landesgesetze geschaffen, andere haben den größeren Kommunen und den nachgeordneten Verwaltungen die polizeiliche Regelung überlassen. Die älteren Bestimmungen enthalten wie die ausländischen zumeist heute noch die wesentliche Bestimmung, daß Kinder, welche gegen Entgelt in fremde Pflege gegeben werden, unter Kontrolle zu stellen sind. Es sind also beide Bedingungen notwendig für die Zwangsaufsicht gegen Entgelt und fremde Pflege. Schon seit längerer Zeit wird darauf aufmerksam gemacht, daß diese Beschränkung der Ziehkinderkontrolle nicht berechtigt ist. Einmal wird häufig genug ein Entgelt für die Pflege nicht in klingender Münze bezahlt und die Tatsache, daß die Pflegepartei wirklich ohne Entgelt ein Kind in Pflege aufgenommen hat, ist noch keine genügende Sicherheit, daß das Kind nun auch wirklich gut versorgt ist und nicht des öffentlichen Schutzes bedürfte, und zweitens darf nicht auf die fremde Pflege die Aufsicht beschränkt werden. Es ist vielfach so definiert worden und wird heut noch so definiert, daß fremde Pflege heißt: nicht bei Verwandten. Nun ist es aber selbstverständlich und durch Erfahrung bewiesen, daß zum Beispiel das uneheliche Kind für die Familie in sehr vielen Fällen nichts als eine Last ist, daß es also dort viel weniger geschützt ist als in Pflege einer fremden Frau, für welche die Haltung des Kindes und also auch die Erhaltung eine Einnahme bedeutet. Die neueren Landesgesetze, zum Beispiel das württembergische, machen mit Rücksicht auf die Verhältnisse in den Bestimmungen über die Pflegekinderkontrolle prinzipiell keinen Unterschied zwischen entgeltlicher und unentgeltlicher Pflege. Sie machen die Aufnahme von Pflegekindern von einer vorhergehenden Erlaubnis der Behörde abhängig; aber kein Gesetzgeber hat sich bisher entschlossen, die Aufsicht über die Ziehkinder auf die fremde Pflege zu beschränken. Einzelne Gesetze, wie zum Beispiel das norwegische, geben den ausführenden Behörden die Berechtigung, die Kontrolle auf weitere Kreise auszudehnen, sobald im Einzelfalle bestimmte Gründe dafür vorliegen. Das ist aber meiner Ansicht nach nicht genug. Der Kreis der zu beaufsichtigenden Kinder ist möglichst zu erweitern und umgekehrt wie im norwegischen Gesetze will ich der ausführenden Behörde das Recht gewahrt wissen, im Einzelfalle bei besonderer Begründung von der Aufsicht zu dispensieren. Von den kommunalen Bestimmungen bei uns in Deutschland geht wohl am weitesten die Leipziger Verordnung, welche die Fürsorge und Aufsicht auf alle unehelichen Kinder von ihrer Geburt ab bis zur Entlassung aus der Schule ausdehnt, gleichviel ob sie von der Mutter oder fremden Personen verpflegt werden. Es ist dringend zu wünschen, daß die Frage des Ziehkinderwesens bei uns in Deutschland reichsgesetzlich geregelt wird, und zwar in dem Sinne der Leipziger Verordnung.

Die Entwicklung des Findelwesens zieht sich durch das letzte Jahrtausend*, die gesetzliche Regelung des Ziehkinderwesens durch das letzte Jahrhundert. Im letzten Jahrzehnt hat die Wohlfahrtspflege sich in hervorragendem Maße dem Säuglingsalter zugewendet, so daß wir erst seitdem von einer Säuglingsfürsorge sprechen können. In dieser Bewegung müssen wir einzelne Strömungen unterscheiden, die sich selbständig nebeneinander entwickelt haben. Die besondere Aufgabe des Staates und der Wohlfahrtspflege ist es jetzt, diese Strömungen in eine bestimmte Richtung zu leiten und zu vereinigen. Bevor ich aber darauf eingehe, muß ich die einzelnen Institutionen Ihnen vorführen.

Die gegenwärtig vielleicht auf dem Höhepunkt befindliche Bewegung zugunsten des Säuglingsalters hat ihren ersten Impuls von Frankreich erhalten, und der Führer der Bewegung war der leider vor kurzem verstorbene Pariser Geburtshelfer *Budin*. Er war es, der im Jahre 1892 an der unter seiner Leitung stehenden Entbindungsanstalt die erste Fürsorgestelle für Säuglinge, die erste „consultation de nourrissons" gründete. Veranlassung dazu gab ihm die Erfahrung der täglichen Praxis. Die in der Anstalt geborenen Kinder wurden, wie überall, in der Regel am 10. Lebenstage entlassen, und zwar zumeist in gesundem Zustande, da stets darauf gehalten wurde, daß jedes Kind von der Mutter gestillt wurde. Kam nun die Mutter zu einer zweiten oder dritten Entbindung wiederum in die Anstalt und erkundigte sich *Budin* nach dem Schicksal des älteren Kindes, so mußte er in einer erschreckend großen Anzahl von Fällen erfahren, das Kind ist in der und der Woche nach der Entlassung gestorben, und in sehr vielen Fällen ließ sich konstatieren, daß das Kind bald nach der Entlassung aus der Anstalt abgestillt wurde. In dem Bewußtsein, daß die Hilfe, welche er bei und nach der Entbindung der Mutter und dem Kinde leistete, in so vielen Fällen unnütz aufgewendet worden war, richtete *Budin* eine dauernde Überwachung der Kinder von der Anstalt aus ein. Alle Kinder, die in der Anstalt geboren waren, sollten zweimal monatlich in einer besonderen Sprechstunde vorgestellt und gewogen und den Müttern bei dieser Gelegenheit Ratschläge für die Ernährung des Kindes gegeben werden. Der ursprüngliche Zweck der consultations war die Beratung der Mütter.

Neben diesen consultations machte sich sehr bald eine andere Richtung breit, die fast ebenso schnell an Boden gewann, wie die bei *Budin* inaugurierte. Im Jahre 1892 wurde in dem Dispensaire pour enfants in Belleville die Verteilung sterilisierter Milch begonnen. Im Jahre 1894 begründete *Dufour* in Fécamp die erste „goutte de lait". Der wesentliche Zweck der Einrichtung war der, die künstlich genährten Kinder mit möglichst einwandsfreier Säuglingsmilch zu versorgen.

Übrigens muß ich um der Gerechtigkeit willen erwähnen, daß eigentlich neu an der *Dufour*schen Gründung nur der Name war und die Reklame, welche für die Einrichtung mit großem Erfolge in Frankreich tätig war, denn wir haben in Deutschland eine Milchküche, welche ihre Gründung auf das Jahr 1889 zurückführt, nämlich die Milchküche der St. Gertrud-Gemeindepflege in Hamburg. Im Mai 1889 entstanden die ersten Anfänge

* Im Jahre 787 wurde vom Erzbischof Dartheus in Mailand ein Findelhaus für verlassene, uneheliche Kinder errichtet. Es ist die erste geschichtliche Erwähnung eines den modernen Begriffen entsprechenden Findelhauses.

der Milchküche aus den praktischen Bedürfnissen der helfenden Fürsorge der Gemeindepflege. Die Gemeindeschwester meldete, daß 4 Kinder unrettbar zugrunde gehen würden, da in den betreffenden Häusern schlechterdings keine richtige Nahrung für sie hergestellt werden könne. Man beschloß, für diese 4 kranken Kinder die Milch nach individuell gegebener ärztlicher Vorschrift zu bereiten. Bald kamen mehr Kinder hinzu und die kleinen Anfänge des Betriebes nahmen in kurzer Zeit einen überraschenden Aufschwung. Im Laufe des Jahres 1889 wurden 15.000 Flaschen Säuglingsmilch ausgegeben. Die Milchküche der St. Gertrud-Gemeindepflege ist also die älteste derartige Einrichtung in Deutschland und älter als ähnliche Unternehmungen in Frankreich und England. Aber das nur nebenbei.

Die beiden Richtungen in Frankreich entwickelten sich unabhängig voneinander und nahmen nur so weit voneinander Notiz, daß sie sich in Wort und Schrift bekämpften und gegenseitig Konkurrenz machten.

Der Streit, der noch dadurch verschärft wurde, daß die „consultations de nourrissons“ im wesentlichen von Geburtshelfern gegründet und geleitet wurden, die „gouttes de lait“ dagegen von Kinderärzten, hat für die Allgemeinheit den einen Vorteil gebracht, daß der eine Gegner die Schwächen des anderen aufdeckte, so daß wir lernen konnten, wie sie zu vermeiden sind. So sehr sich auch ein Teil der französischen Autoren in den letzten Jahren bemüht, die Gegensätze zwischen den beiden Richtungen auszugleichen, so bleiben die prinzipiellen Unterschiede doch bestehen, wenn auch nicht zu leugnen ist, daß es sehr wohl möglich ist, in einer Anstalt beide Richtungen praktisch zu vereinigen. Als den Grundgedanken und den fundamentalen Zweck der „consultations de nourrissons“ stellte *Budin* die Propaganda für das Selbststillen der Mutter und die Belehrung hin, und das Mittel zum Zweck war die Einstellung gesunder Kinder, am besten vom ersten Lebenstage an. Unleugbar war dagegen die Aufgabe der „goutte de lait“ die Versorgung künstlich genährter Kinder mit Säuglingsmilch und erst sehr viel später ist eine Art Beratung oder Raterteilung über Ernährung dazu gekommen. Die Kinder wurden zumeist erst im 2., 3. Lebensmonat oder noch später eingestellt, erst wenn sie bereits abgestillt waren, eine Propaganda für Stillen wenigstens in diesem Falle nicht mehr in Betracht kam, zumeist sogar erst dann, wenn die Kinder erkrankt waren. Eines ist beiden Einrichtungen gemeinsam, nämlich die praktische Unterstützung von Mutter und Kind. Es gibt tatsächlich kaum eine „goutte de lait“ oder eine „consultation“, in welcher nicht irgendwelche Unterstützungen, sei es Geld, sei es Milch oder seien es Nahrungsmittel, den Müttern zuteil werden. Es ist kein Zweifel, daß die *Budin*sche Idee die einzig richtige war und diejenige, deren Durchführung in der praktischen Fürsorge Erfolge versprach und zeitigte. Ich bin darum auf diese Frage auch so ausführlich eingegangen, weil die zu ihrer Entscheidung angestellten Untersuchungen die Grundlage für die moderne Säuglinglingsfürsorge geschaffen haben. Allmählich haben sich die Unterschiede in Frankreich ausgeglichen, nur einzelne Rufer im Streit, wie z. B. *Variot*, werden nicht müde, den Ruhm der „goutte de lait“ zu verkünden, und es wird ihnen jetzt leichter, nachdem *Budin*, der nie aufgehört hat, den Vorteil der „goutte de lait“ für die Säuglingsfürsorge gering einzuschätzen, die Augen geschlossen hat.

Im großen und ganzen aber haben die „gouttes de lait“ doch viel von den *Budin*schen Anschauungen übernommen, vor allem haben sie mit

wenigen Ausnahmen eine Beratungsstunde an sich angeschlossen. Noch aus dem jüngsten Bericht, den *Ausset* erstattet, in welchem er die Erfolge der verschiedenen Einrichtungen vergleicht, und zwar ohne einen Unterschied zu machen zwischen „gouttes de lait“ und „consultations de nourrissons“, geht so mit aller Deutlichkeit hervor, daß der Erfolg der einzelnen Einrichtung in der Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit von den Erfolgen der Propaganda des Stillens abhängt. Die ursprünglichen Gegensätze haben sich so weit ausgeglichen, daß es heutzutage nicht mehr eine Systemfrage, sondern eine Personenfrage ist. *Budin* hat schon immer betont, daß jede Einrichtung der Säuglingsfürsorge nicht mehr und nicht weniger wert ist als der Arzt, der sie leitet, und so kann man heute sagen, daß der Erfolg einer Institution, mag sie nun „goutte de lait“ oder mag sie „consultation de nourrissons“ heißen, davon abhängt, in welchem Sinne sie von dem Arzte geführt wird.

Nun ist aber die Bewegung, welche sich in Frankreich so außerordentlich schnell verbreitet hat, daß einzelne Departements, so zum Beispiel Pas de Calais, über 200 consultations de nourrissons im Jahre 1906 hatten, nicht auf Frankreich beschränkt geblieben, sondern sie ist ins Ausland übergegangen, und zwar zu einer Zeit, in der die beiden Richtungen noch absolut getrennt waren, und infolgedessen haben sich im Ausland auch beide Strömungen fortgesetzt und merkwürdigerweise — oder darf man es bei der größeren Reklame der „goutte de lait“ nicht merkwürdig finden — waren es die „gouttes de lait“, welche im Ausland zunächst Nachahmung fanden, besonders in Belgien, dann auch in England und Amerika und gleichzeitig in Deutschland. Namentlich in England hat die Bekämpfung eine Zeitlang sehr schnelle Fortschritte gemacht. Es wurde Milchdepot nach Milchdepot gegründet, und in der englischen Literatur waren eigentlich nur Lobsprüche zu finden. Um so mehr war ich erstaunt, als ich im vorigen Jahre während einer Studienreise in England den Versuch machte, die Tätigkeit dortiger Milchküchen kennen zu lernen und auch bei den alten Anhängern eine ziemlich bedeutende Ernüchterung fand. Nur wenige Milchküchen hatten einen nennenswerten Betrieb. Bei einem Teil war der Betrieb aufgehoben worden, zum Teil von den Begründern selbst, weil die aufgewendeten Mittel in keinem Verhältnis zu dem reellen Nutzen für die Bevölkerung standen, andere Milchküchen haben einige Jahre, nachdem sie ihren Betrieb höchst feierlich eröffnet haben, ihn sang- und klanglos wieder eingestellt, weil die ursprüngliche Klientel immer geringer wurde und schließlich fehlte. Die Milchdepots werden in England mehr und mehr von Einrichtungen zurückgedrängt, die im Sinne *Budins* arbeiten und die darauf ausgehen, der Mutter Belehrung und Rat und den Stillenden Unterstützung zu schaffen.

Wir dürfen uns nicht rühmen, daß wir in Deutschland klüger und vorsichtiger an die Sache herangegangen wären. Auch bei uns sind Milchküchen in den letzten zehn Jahren in großer Zahl gegründet worden, sei es von Wohltätigkeitsvereinen, von einzelnen Persönlichkeiten oder von Kommunen, und auch heute vergeht wohl kaum eine Woche im Jahr, in welcher nicht die eine oder die andere größere oder kleinere Milchküche gegründet würde. Von Anfang an aber haben sich bei uns Stimmen geltend gemacht, welche gegen die allgemeine Gründung einer Milchküche sprechen und unbedingt verlangen, daß mit der Verteilung der Milch eine ärztliche

Konsultation und Überwachung der Kinder zu verbinden ist und daß der Arzt die für das Kind geeignete Nahrung zu bestimmen hat. Ich glaube, ich darf es mir als Verdienst anrechnen, daß ich bereits in meiner ersten Arbeit über Säuglingsfürsorge mit aller Bestimmtheit betont habe: Für die Kinder der armen Bevölkerungsklassen sind Fürsorgestellen (ich habe damals noch von städtischen Polikliniken gesprochen) zu schaffen und unter Leitung eines erfahrenen Kinderarztes zu stellen, dessen Aufgabe ist es, den Müttern gesunder und kranker Kinder mit Rat zur Seite zu stehen und die Ernährungserfolge zu überwachen. Erstrebenswert ist, daß er die gesamten Säuglinge der armen Bevölkerung seiner Stadt oder seines Bezirkes in Beobachtung hat, er führt die ärztliche Aufsicht über die Stadtziehkinder und wenn möglich über alle Kinder, welche fremden Personen gegen Entgelt zur Pflege anvertraut werden, und zudem soll der Arzt in der Lage sein, auf Kosten der Stadt oder durch Unterstützungen der Wohlfahrtspflege bedürftige stillende Frauen materiell zu unterstützen, und dies um so mehr, wenn den Kindern, für welche keine Frauenmilch zur Verfügung steht, Ersatzmittel zu niedrigem Preise oder gratis verabreicht werden.

Die Forderungen, welche ich damals im Jahre 1903 aufgestellt habe, sind heute, wenigstens in einzelnen Städten, verwirklicht, aber trotz aller Warnungen sind sie erst auf dem Umwege über die Milchküchen erfüllt worden. Die Organisation der Säuglingsfürsorge hat sich bei uns in den meisten Fällen derart vollzogen, daß erst eine Milchküche begründet und dann nach mehr oder weniger langer Zeit eine Beratungsstelle angeschlossen wurde. Auch heute noch bestehen Milchküchen, ja sogar städtische Großbetriebe, die ausschließlich im Sinne der „gouttes de lait" arbeiten, ohne ärztliche Beratung, ohne Fürsorge, aber aus meinen häufigen Besuchen in den verschiedensten Städten und aus Studienreisen, die ich speziell für diesen Zweck unternommen habe, gewinne ich den Eindruck, daß die „goutte de lait"-Milchküchenbewegung auch bei uns längst den Höhepunkt überschritten hat und daß das ursprüngliche Hauptgebäude des Betriebes längst ein Appendix geworden ist und da abgebrochen, dort dem Verfall überlassen wird. Dagegen bricht sich die Überzeugung, daß die Beratung und Belehrung der Mutter, die Propaganda für Stillen die wesentlichsten Aufgaben, und daß die Ärzte und Pflegerinnen der Fürsorgestellen die wesentlichen Träger der Säuglingsfürsorge sind, immer mehr Bahn und es ist wohl die Zeit abzusehen, daß in Deutschland kaum noch eine größere Stadt ohne Säuglingsfürsorgestelle existiert.

Damit jedoch die Bewegung nicht gehemmt wird, ist es notwendig, nicht nur die Kinderärzte dafür zu interessieren, sondern die gesamte Ärzteschaft. Bei dem großen Einfluß, welchen die Vertreter unserer Wissenschaft zu allen Zeiten auf die Durchführung sozialer und volkshygienischer Maßnahmen gehabt, und bei dem Opfermut, den sie allezeit dabei bewiesen haben, ist es auffallend, daß die praktische Säuglingsfürsorge vielfach auf den Widerstand der Ärzte stößt. Der wesentlichste Einwand, der gegen die Gründung von Fürsorgestellen gemacht wird, gründet sich auf die Anschauung, daß die Fürsorgestellen nichts anderes sind als Polikliniken. Nun glaube ich aber, daß diese Anschauung durchaus nicht berechtigt ist. Auch ich bin allerdings im Anfang meiner Fürsorgetätigkeit der Meinung gewesen, daß eine Fürsorgestelle kaum mit Nutzen arbeiten

kann, wenn der Arzt die Behandlung kranker, besonders ernährungskranker Kinder aus der Hand gibt; aber die Praxis der Fürsorge hat mich eines besseren belehrt. Die Fürsorgestelle hat andere Aufgaben. Einerseits soll sich der Arzt nicht nur um den Gesundheitszustand des Kindes und um seine Ernährung kümmern, sondern ebenso sehr darum, wie die Pflege ist, ob beim unehelichen Kind die Alimentenansprüche der Mutter geregelt sind. Wenn er auch nicht in jedem Falle danach fragt, so muß er doch imstande sein, der Mutter auch auf diesem Gebiete einen Rat zu geben und muß sich mit Hilfe der Pflegerinnen von der Wahrheit ihrer Aussagen überzeugen. Andererseits läßt eine stark besuchte Fürsorgesprechstunde dem Arzt in der Regel nicht soviel Zeit, um sich eingehend mit einem einzelnen Krankheitsfall zu beschäftigen; er würde also in der Behandlung nur einen oberflächlichen Rat geben können.

Wie ich mir die Aufgabe der Fürsorgestelle vorstelle, das möchte ich Ihnen an einem Beispiel erläutern: Erst jüngst kam ich im Gespräch mit zwei Ärzten, welche in der Säuglingsfürsorge tätig sind, auf die Frage, welche Erfolge wir in der Säuglingsfürsorge erreichen. Der eine hob hervor, daß es doch unbedingt ein Erfolg sei, wenn man sich am Ende eines Zeitraumes sagen könne, so und so viel kranke Kinder seien durch die Beratung und Belehrung der Mutter am Leben erhalten worden, die sonst unrettbar verloren gewesen wären. Mir erscheint das nicht als die richtige Auffassung. Nicht nach der Zahl der mühsam geretteten, schwerkranken Kinder ist der Erfolg zu beurteilen, sondern danach, wieviel Kinder unter dem Einfluß der ärztlichen Belehrung gesund erhalten werden, und was die Fürsorge in der Verbreitung vernünftiger Anschauungen leistet. Vom volkswirtschaftlichen Standpunkte aus müssen wir die Frage stellen, ob der erreichte Erfolg den aufgewendeten Kosten entspricht. Das ist maßgebend, und in dieser Beziehung dürfte kein Zweifel bestehen, daß die Behandlung eines kranken Kindes, besonders eines ernährungskranken Kindes, viel Kosten verursacht, während die Fürsorge, das heißt die Vorbeugung von Krankheiten mit verhältnismäßig geringen Mitteln große Erfolge erreichen kann. Wenn zum Beispiel eine Kommune für die Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit eine bestimmte Summe zur Verfügung stellt und den ärztlichen Berater fragt, welche Verwendung den meisten Erfolg verspricht, so kann, glaube ich, die Antwort kaum anders lauten als die: nicht die Behandlung von Krankheiten ist zu unterstützen, sondern die Prophylaxe ist zu unterstützen. Es mag auf den ersten Blick inhuman scheinen, wenn ich die Mittel der ärztlichen Behandlung entziehe, um sie der Fürsorge zuzuführen. Es handelt sich ja auch nicht um ein entweder oder; denn die ärztliche Behandlung in der Familie und im Krankenhaus wird stets bereit gestellt werden müssen; aber es handelt sich darum, daß neben der Krankenpflege für die Fürsorge besondere Mittel aufgewendet werden müssen, wenn wir Erfolge in der Säuglingsfürsorge erreichen wollen.

Der andere Arzt äußerte im Gespäch die Meinung, wenn man nun wirklich die Fürsorgesprechstunde im wesentlichen auf die gesunden Kinder beschränke, so sei das eine langweilige Sache. Auch das habe ich ihm bestritten. Die Fürsorgesprechstunde ist mir nie langweilig gewesen, nicht vom ärztlichen Standpunkte und noch viel weniger, wenn man sie in dem oben ausgesprochenen Sinne als ärztlich-soziale Beratungsstunde ansieht.

Und von demselben Gesichtspunkte aus müssen wir die Aufgaben und Erfolge der geschlossenen Fürsorge und der Anstaltspflege betrachten.

Den natürlichen Übergang zu der geschlossenen Fürsorge bilden die Anstalten, welche nur für bestimmte Tageszeiten die Kinder, die sonst in Familienpflege sind, aufnehmen, die sogenannten Krippen. Die erste Krippe in Deutschland wurde durch die Fürstin Pauline v. Lippe-Detmold im Jahre 1802 errichtet; doch kamen derartige Anstalten im Deutschen Reiche nicht zu derselben Entwicklung wie zum Beispiel in Wien, in manchen Orten der Vereinigten Staaten, in Italien und namentlich in Frankreich. Im Jahre 1895 bestanden nach den Angaben von *Neumann* in Deutschland ungefähr 67 Krippen. Im großen und ganzen dienen die Anstalten dem Zweck, Kinder der ersten Lebensjahre zur Pflege aufzunehmen, um den Eltern, die der Arbeit nachgehen müssen, die Versorgung abzunehmen. Handelt es sich nun um große industrielle Betriebe, in denen Frauen und Mütter in großer Zahl beschäftigt werden, so liegt der Gedanke nahe, in der Fabrik selbst oder in unmittelbarer Nähe eine Krippe anzulegen, und so ist der Gedanke zum Beispiel von der Aktiengesellschaft Mechanische Weberei in Linden bei Hannover ausgeführt. In dieser Krippe werden die Kinder der in der Fabrik beschäftigten Arbeiterinnen und auch der Arbeiterfrauen für die Tagesstunden mit Ausnahme des Sonntags zur Pflege aufgenommen, und zwar dort die Kinder bis zum Ende der Schulzeit. Immer wieder taucht auch bei uns in Deutschland ein Gedanke auf, der bereits im Ausland in gesetzlichen Bestimmungen verwirklicht worden ist, die Arbeitgeber, welche eine große Zahl von Frauen beschäftigen zur Gründung und Erhaltung von Krippen zu verpflichten. So ist in Italien und in Portugal gesetzliche Bestimmung, daß in Fabriken, welche mehr als 50 Arbeiterinnen beschäftigen, Stillstuben eingerichtet sein müssen. So sehr es wünschenswert ist, daß von seiten der Arbeitgeber den Müttern und besonders den stillenden Müttern eine Erleichterung und die Möglichkeit verschafft wird, ihr Kind zu stillen und in eigener Pflege zu behalten, so halte ich doch eine gesetzliche Verpflichtung der Arbeitgeber im obgenannten Sinne nicht für zweckmäßig; denn es liegt darin die eine große Gefahr, daß die Arbeitgeber Frauen so wenig wie möglich beschäftigen oder sie gerade in der Zeit der Schwangerschaft, in der Zeit, in welcher sie gerade ihren Verdienst wohl am notwendigsten gebrauchen, entlassen. Dagegen ist es hoch anzuerkennen, wenn die Fabrikbesitzer sich freiwillig zu Wohlfahrtseinrichtungen für ihre Arbeiterinnen und deren Kinder entschließen, und namentlich Frankreich ist darin allen übrigen Ländern mit gutem Beispiel vorangegangen. Wie leicht eine vorgefaßte Meinung auch den, der das Beste will, in der Ausführung von Wohlfahrtseinrichtungen irreführen kann, möchte ich Ihnen an einem Beispiel zeigen. Ich besuchte im vorigen Jahre eine große Fabrik in York in England, deren Besitzer durch die praktischen Einrichtungen der Wohlfahrtspflege für seine Arbeiter und durch seine Studien und Publikationen über Volkshygiene sehr wohl bekannt ist. In der Anstalt sind, ich glaube, gegen 1000 Mädchen und Frauen beschäftigt, für deren körperliches und geistiges Wohl in der Fabrik nach Möglichkeit gesorgt ist. So besteht zum Beispiel in der Anstalt eine Haushaltschule, an der alle Arbeiterinnen teilnehmen müssen. In der zum Besuch der Fabrikschule verpflichteten Altersklasse sind etwa

650 Mädchen. Der Haushaltsunterricht besteht in Kochen, Zuschneiden, Haushaltsökonomie und Hygiene. Es sind ferner große Speisesäle für die Arbeiterinnen vorhanden, in denen sie für billiges Geld eine gute Kost bekommen. Es wird für vernünftige Unterhaltung durch Konzerte etc. gesorgt. Der Besitzer hatte vor einigen Jahren eine Milchküche gegründet und erhalten, um für die Kinder seiner Arbeiterinnen zu sorgen. Es ist eine von denen, welche aufgehoben sind, weil die aufgewendeten Mittel in keinem Verhältnis zu den erreichten Erfolgen standen. Ferner sind Pflegerinnen angestellt, welche die Wöchnerinnen besuchen und die Pflege der Säuglinge überwachen. Soviel ist also für Mütter und Kinder gesorgt. Auf meine Frage aber, ob diese selben Wohltaten auch den unehelichen Müttern und Kindern zustatten kommen, wurde mir die Antwort zuteil, die gebe es bei ihnen nicht. Die unverheirateten Mütter wurden also gewissermaßen gezwungen, um den guten Ruf der Arbeiterschaft und die gute Meinung des Arbeitgebers nicht zu stören, entsprechende Zeit vor der Entbindung die Arbeit aufzugeben, eventuell in eine Nachbarschaft zu gehen und nachher ihr Kind in fremde Pflege zu geben, damit sie dann wieder als Unbescholtene in ihre Arbeitsstelle zurückkehren können, welche ihnen ja so viele Vergünstigungen zuteil werden läßt.

Bei den Krippen, um darauf zurückzukommen, lassen sich meiner Meinung nach mehrere Gruppen unterscheiden. Es gibt solche, in denen fast ausschließlich künstlich genährte Kinder aufgenommen werden; sie sind vielfach in Verbindung mit Kleinkinder-Bewahranstalten und anderen Wohltätigkeitsanstalten, ferner solche, die sich in erster Linie die Aufgabe stellen, den stillenden Müttern die Möglichkeit zu verschaffen, ihr Kind weiter zu nähren, ohne daß sie deswegen auf die Arbeit und den Verdienst zu verzichten brauchen. In dieser Gruppe müssen wir einen Unterschied machen zwischen den sogenannten Stillstuben, wie sie bei uns in Fabriken jetzt vielfach eingerichtet werden und die nur dem Zweck dienen, daß ein Platz vorhanden ist, an dem die Mutter ihr Kind, das ihr in die Fabrik hineingebracht wird, an die Brust legen kann, und weiter Stillkrippen, in denen die Brustkinder den ganzen Tag über verbleiben, und schließlich bilden noch eine besondere Gruppe die Tag- und Nachtkrippen, welche eigentlich nicht viel anderes sind als die Säuglingsheime, die also schon vollständig in das Gebiet der geschlossenen Säuglings-Fürsorge hinein gehören.

Über die Vorteile und Nachteile der Krippen ist sehr viel gestritten worden, es ist auch heute noch schwer, sich ein Urteil über die Erfolge zu bilden. Wohl gibt es auch bei uns in Deutschland einzelne Musteranstalten, die baulich und äußerlich als solche imponieren, und die als solche in verschiedenen Publikationen hingestellt werden. Es geht damit, wie mit dem Ruf mancher anderer Anstalten, der anscheinend feststeht und trotz aller Wandlungen der Zeit und der Anstalt nicht geändert wird. Als Beispiel möchte ich Ihnen das Kaiserliche Kinderheim in Gräbschen bei Breslau, gegründet 1882, das Versorgungshaus für erstgefallene Mädchen von Fräulein Lungstraß in Bonn und die schon vorhin erwähnte Krippe in Linden bei Hannover anführen. In jedem dieser Fälle bedeutet die Gründung der Anstalt unbedingt einen Fortschritt, weil durch jede eine neue Idee in der Fürsorge verwirklicht wurde, durch das Kinderheim in Gräbschen das Bestreben, hilflosen, aber gesunden Kindern von dem Tage ihrer Geburt an in der Regel mit ihren Müttern, ohne Unterschied der

Religion, eine sichere Unterkunft und eine ihrem Alter angemessene Wartung und Pflege zu gewähren, in dem Bonner Versorgungshause die Fürsorge für erstgefallene Mädchen, die zum Teil bereits vor der Niederkunft aufgenommen, im Hause entbunden werden und dort nicht nur Unterkunft, sondern auch sittliche Erziehung finden, bis sie in einer passenden Stellung untergebracht werden, in der Lindener Krippe die Fürsorge für die Arbeiterinnenkinder, die von der Mutter nicht verpflegt werden können. Die Anstalten gelten im In- und Auslande immer noch als Muster, und das mit Unrecht, den sie haben zwar eine gute Idee verkörpert und sie haben ursprünglich den Zweck nach Möglichkeit erfüllt, aber sie sind nicht mit der Zeit fortgeschritten, sie haben sich die Erfahrungen der Wissenschaft und der Fürsorge, welche die Zwischenzeit gebracht hat, nicht zunutze gemacht, zum Teil sind es Scheinerfolge, die erzielt werden, jedenfalls aber sind die Erfolge geringer als sie bei besserer Organisation sein könnten.

Am meisten wird gesündigt auf dem Gebiet der Ernährung. Ich kenne Krippen, in denen heute die Anschauung gilt und durchgeführt wird, daß ein Kind im ersten Lebensjahr alle 2 Stunden Nahrung erhalten muß. Ich kenne Milchküchen, die zu ihrer Klientel auch Krippen und Krippenkinder zählen, der Arzt der Fürsorgestelle bemüht sich, die Mütter von der Richtigkeit langer Ernährungspausen und minimaler Ernährung zu überzeugen, die Mütter geben sich mit den 5 Mahlzeiten pro Tag und den 5 Flaschen, die sie für das Kind erhalten, zufrieden, Reklamationen kommen von der Krippe, die die verabreichte Nahrungsmenge und die Zahl der Mahlzeiten für unzureichend erklärt, und ich kenne Krippen, in denen fast alle, übrigens tadellos sauber gehaltenen Kinder fett, rund und blaß sind, ein Stolz der Schwester, wahre Beispiele von Überernährung. Gerade die Krippen, welche im ständigen Verkehr mit den Müttern stehen und die mit ihnen die Pflege desselben Kindes teilen, sind in hervorragender Weise dazu berufen, vernünftige Anschauungen über Säuglingsernährung und Säuglingspflege zu verbreiten. Dann dürfen wir uns aber heutzutage nicht mehr auf den Standpunkt stellen, daß eine beliebige Schwester mit beliebiger Vorbildung imstande ist, die Krippe so zu leiten, daß sie ihren Zweck erfüllt. Es reicht auch nicht aus, wenn ein Arzt alle 3—4 Wochen einmal die Anstalt betritt und die Räume durchschreitet, sondern es ist notwendig, daß die Schwester und der Arzt Ausbildung und Erfahrung haben auf dem Gebiete der Säuglingspflege und Ernährung. Die Krippe soll namentlich unter sachverständiger ärztlicher Leitung stehen und ihre erste Aufgabe in der Propaganda für das Stillen und der Verbreitung vernünftiger Anschauungen über Säuglingshygiene sehen.

Wenn wir nun zu der geschlossenen Säuglingsfürsorge übergehen, so möchte ich, um nur eine Einteilung zu haben, unterscheiden: Asyle, Heime und Krankenhäuser. Asyle bestehen fast in allen Städten zumeist in Verbindung mit dem Armenhause oder anderen städtischen Anstalten und dienen dem Zweck, Kindern, die von ihren Eltern oder der Mutter verlassen sind oder deren Eltern oder Mutter sich im Gefängnis oder Krankenhaus befinden und für die niemand sorgt, vorübergehend Obdach und Pflege zu gewähren.

An zweiter Stelle habe ich die Heime genannt, die sich besonders die Aufgabe gestellt haben, gesunde Mütter und gesunde Säuglinge auf-

zunehmen, Anstalten, die für den Schutz der Mutter und des Kindes in dem Moment eintreten, wenn diese nach der Entlassung aus der Entbindungsanstalt der Fürsorge am meisten bedürfen, und schließlich Krankenhäuser. Es ist nicht gar so lange her, daß bei uns in Deutschland nur wenige Kinderkrankenhäuser existierten und daß Säuglinge nur äußerst schwer Aufnahme in einem Krankenhause fanden. Heute bestehen in den meisten Großstädten Säuglingsheilstätten, Kinderkrankenhäuser mit mehr oder weniger großen Säuglingsabteilungen, Kinder- und Säuglingsabteilungen im Anschluß an die allgemeinen Krankenhäuser.

Nun dürfen Sie es sich nicht so vorstellen, als ob die bestehenden Anstalten nur die eine oder die andere Aufgabe sich gestellt haben. Es existieren Übergänge der verschiedensten Art, in den kleineren Städten Anstalten, welche gleichzeitig all den genannten Anforderungen gerecht werden müssen, in den Großstädten mit manchen spezialisierten Aufgaben. Der Zweck der Asyle ist ohne weiteres klar, die Unterhaltung der Asyle gehört zu den unerläßlichen Aufgaben kommunaler Armenpflege. Eine besondere Stellung nimmt zum Beispiel das Berliner Kinderasyl der Schmidt-Gallisch-Stiftung ein, welches Durchgangsstation für die gesunden und Krankenstation für die kranken Waisenpfleglinge der Stadt Berlin ist und gleichzeitig Zentralstelle der gesamten Berliner Waisenpflege ist.

Die Heime zur Aufnahme von Müttern und Kindern haben bei uns in Deutschland erst im Laufe der letzten Jahrzehnte größere Verbreitung gefunden. Viel länger bestehen sie an einzelnen Stellen des Auslandes, zum Beispiel in Stockholm. Von privaten Stiftungen und neuerdings auch von der Stadt Stockholm sind einfache Heime eingerichtet, in denen Mutter und Kind unmittelbar nach der Entlassung der Entbindungsanstalt für 4—6 Wochen Aufnahme finden, die Kinder werden fast sämtlich an der Brust ernährt, und die Mütter werden in der Regel erst dann entlassen, wenn für sie eine zweckmäßige Unterkunft oder Stellung gefunden ist. Der Gründung derartiger Heime sollte sich die Wohlfahrtspflege bei uns in erster Linie annehmen. Eine besondere Stellung nehmen weiter die bereits mehrfach erwähnten Versorgungshäuser für erstgefallene Mädchen ein. Daß auch hier eine dankbare Aufgabe vorliegt, geht aus der Entwicklung und den Erfolgen einzelner Anstalten hervor. In einer Anstalt in der Nähe von Christiania bleiben die Mütter mit ihren Kindern in der Regel ein Jahr im Hause, stillen und pflegen ihr Kind und werden in den verschiedenen Zweigen der Hauswirtschaft so gut ausgebildet, daß die Mädchen der „Sebbelow Stiftelse" die meistgesuchten für Stellungen in Privathäusern sind. Manchen Versorgungshäusern ist der Vorwurf zu machen, daß sie sich wohl der Mütter annehmen, dabei aber die Sorge für das Kind vollständig in den Hintergrund treten lassen.

Über die Säuglingskrankenhäuser nur einige Worte. Die geringen Erfolge, welche mit der Pflege von kranken Säuglingen erzielt wurden, gaben die Veranlassung zu der Meinung, daß eine Anhäufung von kranken Säuglingen unter allen Umständen gefährlich und deswegen zu vermeiden sei. Den Findelhäusern wurde der Vorwurf gemacht, daß die Mortalitätszahl der Anstalt 60—80% sei. Gerade in den Findelhäusern ist man aber sehr energisch mit Reformen vorgegangen und hat sehr bald die bestehenden Mißstände beseitigt, so daß die dort erzielten Erfolge für die Allgemeinheit vorbildlich sind. Auch bei uns in Deutschland ist die ursprüngliche

Abneigung gegen die Aufnahme von kranken Säuglingen in den Krankenhäusern verschwunden, seitdem die Fortschritte in der Lehre von der Säuglingsernährung die Furcht vor dem Hospitalismus beseitigt haben. Unbedingte Notwendigkeit aber für alle Häuser und Stationen, die kranke Säuglinge aufnehmen, ist, daß Frauenmilch zur Verfügung steht, und daß Ammen mit ihren Kindern zu diesem Zwecke aufgenommen werden. Alle die Anstalten aber, mögen sie heißen wie sie wollen, mögen sie diese oder jene Spezialzwecke haben, müssen sich in ihrer Organisation den allgemeinen Aufgaben der sozialen Säuglingsfürsorge unterordnen. Ich komme später darauf zurück.

Neben diesen Einrichtungen der offenen und geschlossenen Säuglingsfürsorge, die, wenn ich so sagen darf, ärztlicher Natur ist, kommen für den Schutz des Kindes noch einige soziale Institutionen in Betracht, auf die ich, um die Verbindung zwischen den einzelnen Gliedern der Säuglingsfürsorge herzustellen, noch eingehen muß. Es sind dies das Vormundschaftswesen, der Schutz der besonders gefährdeten Kinder und Mutterschutz und Mutterschaftsversicherung. Die Hauptbestimmungen des Vormundschaftsrechtes sind bei uns den meisten Laien bekannt, so weiß fast jeder, daß der Vormund der gesetzliche Vertreter des Mündels ist, und daß er der Ersatz für den fehlenden natürlichen familienrechtlichen Beschützer und Fürsorger ist. Man weiß, daß die Verwaltung des Vermögens und die gesetzliche Vertretung minderjähriger Waisen Sache des Vormundes ist, dessen Tätigkeit vom Vormundschaftsgericht und vom Gemeindewaisenrat kontrolliert wird. Das sind die Grundbegriffe des Vormundschaftswesens, die, wie gesagt, allen denen, welche in der öffentlichen Armen- oder Wohlfahrtspflege tätig sind, geläufig sind. Um so mehr hat es mich überrascht, als ich mich in Schweden über die dortigen gesetzlichen Bestimmungen informieren wollte und mich mit meinen diesbezüglichen Fragen an Persönlichkeiten wendete, die dort mitten im öffentlichen Leben stehen. Überall bekam ich unsichere Antworten, keiner konnte mich wirklich informieren, bis ich schließlich an einen Juristen gelangte, der sich speziell mit den Fragen des Familienrechtes beschäftigt hatte. Nachdem ich ihm die verschiedenen Fragen gestellt hatte, sagte er mir, daß ich viel mehr frage, als er beantworten könne, und daß tatsächlich alle die Verhältnisse des Vormundschaftswesens, der Namengebung und des Erbrechtes beim unehelichen Kinde einer gesetzlichen Ordnung noch harren. Es ist gewiß eine interessante Frage, in welcher Weise das Recht des Kindes in den verschiedenen Kulturstaaten geregelt ist. Aus den bei uns geltenden Bestimmungen, welche uneheliche Kinder betreffen, möchte ich nur das wesentliche hervorheben.

Die elterliche Gewalt ist beim unehelichen Kind nicht in einer Hand vereinigt, sondern der Mutter ist das Recht (und die Pflicht) gewahrt, für die Person des Kindes zu sorgen, insbesondere es zu erziehen, zu beaufsichtigen und seinen Aufenthalt zu bestimmen. Dagegen ist die Verwaltung des etwa vorhandenen Vermögens und die gesetzliche Vertretung des Kindes Sache des Vormundes. Übrigens wäre dabei noch zu ergänzen, daß betreffs der Sorge für die Person des Kindes der Vormund ein gewisses Einspruchsrecht hat. Nun schreibt das Gesetz dem Vormundschaftsgericht vor, bestimmte Personen als sogenannte berufene Vormünder bei

der Auswahl zunächst zu berücksichtigen. Für uneheliche Minderjährige kommt nur ein berufener Vormund in Betracht, und zwar der Großvater mütterlicherseits. Noch vor diesem berufenen Vormund kann die uneheliche Mutter zum Vormund ihres Kindes ernannt werden. Eine viel erörterte Frage ist die, ob die uneheliche Mutter zum Vormund ihres Kindes geeignet ist oder nicht. Die Meinungen auch der Erfahrenen widersprechen sich in dieser Beziehung.

Nun ist in den letzten Jahren eine zweite Frage dazu gekommen, nämlich die, ob der Einzelvormund überhaupt geeignet ist, die Pflichten und Rechte in vollem Maße zu erfüllen. Es besteht eine große Bewegung bei uns in Deutschland, an die Stelle der Einzelvormundschaft die Berufsvormundschaft zu setzen, soweit es im Umfange des Gesetzes erlaubt ist. In Preußen bestand bisher im wesentlichen nur die Generalvormundschaft, und zwar über die in öffentlichen Anstalten und auf öffentliche Kosten untergebrachten Kinder. Am weitesten geht das Gesetz in Sachsen, Bayern und Coburg-Gotha. Dort ist die Möglichkeit gegeben, alle unehelichen Kinder unter Berufsvormundschaft zu stellen. In dem Streit um den Wert der Berufsvormundschaft liegen nicht alle Lichter auf der einen und nicht alle Schatten auf der anderen Seite. Für den Einzelvormund spricht die Tatsache, daß sich ein einzelner Mensch mit größerem individuellen Interesse eines Kindes, seiner Erziehung und seiner Vermögensverwaltung annehmen kann; für die Berufsvormundschaft dagegen die Erfahrung, daß für die Vermögensverwaltung bestimmte Kenntnisse notwendig sind, die dem Einzelvormund abgehen, und daß die Rechte des Kindes infolgedessen durch den berufenen Vormund besser vertreten werden können. Als die wesentlichsten Aufgaben der Berufsvormundschaft wird die Sorge für die Alimentierung des Kindes, die Vertretung der Rechte gegenüber den Eltern hingestellt, und ich möchte mich der Meinung derjenigen anschließen, welche die Aufgaben der Berufsvormundschaft im Einzelfalle erfüllt sehen, sobald die Alimentierung definitiv geregelt ist. In diesem Falle tritt dann an die Stelle des Berufsvormundes der Einzelvormund. In jedem Falle bleibt der Berufsvormund der Berater für alle vermögensrechtlichen Fragen betreffs des Mündels für den Einzelvormund. Solange die gesetzlichen Bestimmungen über Vormundschaft bei uns weiter bestehen, ist das Vormundschaftsgericht darauf angewiesen. den Großvater als berufenen Vormund zum freiwilligen Verzicht auf die Vormundschaft zu veranlassen, was fast in allen Fällen gelingt. Die uneheliche Mutter wird als Vormund übergangen und das geschieht mit vollem Recht, da gerade bei der Regelung der Alimentation die Mutter in der Mehrzahl der Fälle gewiß nicht die Rechte des Kindes in vollem Maße wahrnimmt, da sie aus vielen menschlich verständlichen Gründen zu viel Rücksicht auf den Vater des Kindes nimmt.

Wenn wir die ganze Entwicklung verfolgen und die tatsächlichen Verhältnisse berücksichtigen, so handelt es sich bei der Berufsvormundschaft nicht eigentlich um einen Ersatz, sondern um eine Ergänzung der Einzelvormundschaft, denn in allen Rechten und Pflichten stehen dem Berufsvormund ausführende Organe zur Seite, welche gewissermaßen die Stelle des Einzelvormundes vertreten. In den großen Städten. in welchen schon die Zahl der Mündel dem Berufsvormund ein tieferes Eingehen in die individuellen Verhältnisse seiner Mündel verbieten würden, treten an

dessen Stelle die Gemeindepflegerinnen, welche in ständigem Verkehr mit der Mutter und dem Kind sind, und die durch die häufigen Besuche wohl in der Lage sind, die Verhältnisse richtig beurteilen zu können. Sie bilden das beste Glied zwischen dem Berufsvormund und den natürlichen Verwandten des Kindes.

Die Vormundschaft spielt eine außerordentlich große Rolle im Schutze der besonders gefährdeten Kinder. Sie vereinigt bereits einen großen Teil der Rechte der elterlichen Gewalt in sich und wird daher wohl in Zukunft für die Fürsorge für gefährdete Kinder den Mittelpunkt bilden. Als solche sind, wie ich oben ausgeführt habe, nicht nur die gegen Entgelt in fremder Pflege befindlichen Kinder aufzufassen, sondern alle unehelichen, mögen sie bei Fremden oder mögen sie bei der Mutter oder den Verwandten der Mutter untergebracht sein. An anderer Stelle habe ich ausführlich begründet, daß über alle diese Kinder staatlich eine Zwangsaufsicht anzubahnen ist, welche in Verbindung mit der Berufsvormundschaft einerseits und mit allen Einrichtungen der Säuglingsfürsorge andererseits zu bringen ist. Der Kreis der Kinder, welche unter Zwangsaufsicht zu stellen sind, ist möglichst zu erweitern und der Aufsichtsbehörde das Recht zu erteilen, im Einzelfalle davon zu dispensieren. Die Aufsicht hat in der Weise, wie sie sich in Leipzig seit vielen Jahren bewährt hat, zu erfolgen, nämlich durch Fürsorgeärzte und besoldete Pflegerinnen. Zu den Zwangsmaßregeln liegt meiner Ansicht nach eine besondere Veranlassung in den Erfahrungen vor, daß die Einrichtungen der Säuglingsfürsorge, wie sie von öffentlicher und privater Wohlfahrtspflege in unseren Großstädten geschaffen sind, gerade von den gefährdeten Kindern resp. deren Fürsorgern, am wenigsten in Anspruch genommen werden. Die Beratungsstunden werden von den Müttern aufgesucht, denen das Wohl ihrer Kinder am Herzen liegt, und selbst die pekuniären Unterstützungen für Stillende, die Verteilung von Säuglingsmilch für künstlich genährte Kinder sind als Reize nicht stark genug, um den Widerstand gegen die Aufsicht zu überwinden. Die Zwangsaufsicht wird in den beteiligten Kreisen demselben Widerspruch begegnen, wie die Versicherungsgesetzgebung seinerzeit bei ihrer Einführung, und in unserem Falle kommt noch dazu, daß die Kontrolle von vielen Müttern und Pflegemüttern gefürchtet wird. Aus all diesen Gründen wird nichts anderes übrig bleiben als durch gesetzlichen Zwang die Aufsicht über die gefährdeten Kinder und ihre Teilnahme an den Fürsorgeeinrichtungen sicherzustellen.

Zu den sozialen, nichtärztlichen Einrichtungen gehört in letzter Linie der Mutterschutz und die Mutterschaftsversicherung. In Frankreich bestehen seit längerer Zeit sogenannte „mutualitées maternelles", Gesellschaften zur Versicherung a. G., durch welche der Mutter eine bestimmte Unterstützung für den Fall der Schwangerschaft, Entbindung und Wochenpflege zugesichert wird. Die Gesellschaften decken ihre Unkosten nur zu einem verhältnismäßig kleinen Teil durch Prämienzahlungen der Versicherten, zum großen Teil durch Unterstützungen der öffentlichen und privaten Wohlfahrtspflege und Wohltätigkeit. In den Ländern, in welchen bereits eine ausgedehnte Krankenversicherung besteht, ist der Wunsch vorhanden, an diese die Mutterschaftsversicherungen anzugliedern. Bei uns in Deutschland stehen verschiedene Vorschläge gegenwärtig zur Diskussion, einzelne,

z. B. der von Professor *Mayet* und vom Bund für Mutterschutz, gehen meines Erachtens weit über das gegenwärtig Erreichbare heraus. Wir verdanken es Fräulein Dr. *Salomon*, daß sie die Forderungen auf das rechte Maß eingeschränkt hat. Sie verlangt:

1. die Ausdehnung der geltenden gesetzlichen Fürsorge auf alle im Handel, Gewerbe, Haus- oder Landwirtschaft tätigen Schwangeren und Wöchnerinnen durch allgemeine Einführung einer Ruhezeit von acht Wochen vor und nach der Entbindung, und

2. einen Ausbau der Krankenversicherung durch Ausdehnung des Versicherungszwanges auf alle unter 1. genannten Arbeiter durch obligatorische Einführung der Familienversicherung und durch Gewährung des Rechtes auf Selbstversicherung für die in Betracht kommende Frau, und es ist wohl nur eine Frage der Zeit, daß diese gemäßigten Forderungen durch einen weiteren Ausbau unserer Krankenversicherungsgesetzgebung Verwirklichung finden.

Die Einrichtungen der Säuglingsfürsorge, welche ich Ihnen geschildert habe, sind so heterogener Art und ich habe dabei so vielfach auf Einzelheiten eingehen müssen, daß es wohl notwendig ist, eine Gesamtübersicht über das Gebiet zu geben. Wenn ich zunächst auf die geschlossene Fürsorge eingehe, so gilt für das Programm jeder Anstalt und für die Beurteilung ihrer Tätigkeit der Grundsatz, daß jede Anstalt, wie sie auch immer eingerichtet ist, in erster Linie der Säuglingsfürsorge und der Verbreitung vernünftigerer Anschauungen über Säuglingspflege und -ernährung dient. Von diesem Standpunkt aus sollen wir die Tätigkeit der Fürsorgeanstalten ansehen. Etwas anderes ist es um Anstalten, welche bestimmten Unterrichtszwecken dienen, und zum Teil auch mit kommunalen Anstalten, denen in Aufnahme und Entlassung ihrer Patienten bestimmte Verpflichtungen und Beschränkungen auferlegt sind. Handelt es sich aber um Anstalten, deren erster Zweck die Säuglingsfürsorge ist, so muß sich die ganze Organisation des Betriebes diesem Zweck anpassen, und dieselben Gesichtspunkte gelten für die Organisation der offenen Fürsorge. Krippen, Fürsorgestellen, Berufsvormundschaft und Zwangsaufsicht müssen zusammen arbeiten, zusammen und in Verbindung mit der geschlossenen Fürsorge. Ich glaube in dem ersten Heft der Ergebnisse der Säuglingsfürsorge deutlich genug meinen Standpunkt vertreten zu haben, daß die Erfolge der geschlossenen Fürsorge von denen der offenen abhängen und umgekehrt.

Die moderne Säuglingsfürsorge hat neue Wege eingeschlagen, aber sie darf nicht vergessen, da, wo alte Organisationen bestehen, diese, wenn es notwendig ist, umzuwandeln und jedenfalls der Gesamtorganisation einzugliedern. Das gilt für das Findelwesen und für die Kontrolle der Pflegekinder. Wenn wir aber auf dem Standpunkt stehen, daß alle Einrichtungen der geschlossenen und offenen Fürsorge gemeinsam arbeiten müssen, so ergibt sich daraus von selbst, daß eine Zentralisation der Gesamtfürsorge notwendig ist. Wie wir dazu gelangen, ist gleichgültig, der Weg wird nicht immer derselbe sein. So bestand noch vor wenigen Jahren in Magdeburg die polizeiliche Aufsicht über die Ziehkinder, daneben bestand eine ärztliche Sprechstunde für diese und ein Wöchnerinnenheim, alle ohne Verbindung untereinander. Neben diesen bestehenden Einrichtungen wurde

eine Milchküche gesetzt, an diese allmählich eine Beratungsstelle angegliedert, diese auf sämtliche uneheliche Kinder ausgedehnt, eine Berufsvormundschaft eingeführt und eine Säuglingsabteilung im städtischen Krankenhause eingerichtet. Alle diese Fürsorgeeinrichtungen, welche ich angeführt habe, wurden von der Stadt eingerichtet. Je weiter sich die Sache entwickelte, um so mehr wurde die Verbindung zwischen den verschiedenen Einrichtungen hergestellt, aber die Krone wurde dem Werk erst aufgesetzt durch die Gründung einer städtischen Zentrale für Säuglingsfürsorge, in der nunmehr alle Fäden zusammenlaufen, von der aus alle Verordnungen einheitlich ausgeglichen werden und an die sich nun auch die Einrichtungen der privaten Wohlfahrtspflege mit bestimmten Rechten und Pflichten angegliedert haben. Wer jemals erst in einem ungeordneten Betriebe tätig gewesen und dann in einen wohlgeordneten eingetreten ist, der kann sich einen Begriff davon machen, mit wieviel mehr Freude alle Organe an der gemeinsamen Aufgabe arbeiten und wieviel mehr Erfolge mit den gleichen Mitteln zu erreichen sind. Ich habe Ihnen an dem Beispiel von Magdeburg gezeigt, wie an die Pflegekinderkontrolle sich die übrigen Einrichtungen angeschlossen haben. An anderen Orten ist der Kern der Organisation die Berufsvormundschaft gewesen, um die sich die übrigen Teile und die späteren Gründungen kristallisiert haben. Es kommt nicht darauf an, wie sie erreicht wird, es kommt nur darauf an, daß die Zentralisation der Säuglingsfürsorge und das gemeinsame Arbeiten aller Einrichtungen geschaffen wird.

Die Franzosen sind so stolz darauf, daß von Frankreich aus die Bewegung der Säuglingsfürsorge ausgegangen ist und sie können es mit Recht sein. Es sind namentlich einzelne Menschen, welche der Sache den Stempel ihrer Persönlichkeit aufgedrückt haben, wie zum Beispiel *Budin*, mit dessen Namen die Geschichte der „consultation de nourrissons“ immer verknüpft bleiben wird, und selbst die Reklame für die „gouttes de lait“, an denen der Name das Beste ist, wird den Ruhm nicht schmälern, denn es war ein Weg, der beschritten, eine Erfahrung, die gemacht werden mußte, um zur Klarheit über den richtigen Weg zu kommen. Wir sind weit entfernt davon, den Franzosen die Anerkennung für ihre Initiative zu versagen, aber der nächste große Fortschritt ist in Deutschland gemacht worden, und zwar durch die einheitliche Organisation und Zentralisation der offenen und geschlossenen Fürsorge. Man braucht nur die jüngste Publikation von *Ausset*, in welcher über die Erfolge der Consultations de nourrissons und der gouttes de lait in Frankreich berichtet wird, zu lesen und man wird sich des Eindrucks nicht erwehren können, daß der Reklame, die von den Autoren gemacht wird, und daß den Mitteln, welche aufgewendet werden, ein Mangel an Erfolg gegenüber steht, wie er nur durch eine schlechte Organisation zu erklären ist. *Ausset* sprach es selbst direkt aus, daß die Eitelkeit der einzelnen Persönlichkeiten Schuld am Mißerfolg ist. Jeder spricht von seiner goutte de lait, von seiner consultation de nourrissons. Die Berichte der einzelnen Einrichtungen sprechen von mehr oder weniger großen Erfolgen und die Gesamt-Säuglingsmortalität der Stadt ist die gleiche geblieben. Ich will nicht sagen, daß es bei uns anders wäre, aber einzelne Kommunen haben doch immerhin die Sache so energisch in die Hand genommen, daß gewichtigere Gründe als die Eitelkeit einer Person oder eines Vereins

geltend gemacht werden müssen, falls eine Einrichtung sich der Gesamtorganisation nicht anschließt. Allem Anschein nach dürfen wir hoffen, daß es bei uns in Deutschland zu einer Organisation der Säuglingsfürsorge in wissenschaftlicher und sozialer praktischer Richtung kommt, wie sie bisher in keinem anderen Lande besteht. Ich habe davon gesprochen, daß die Fürsorge in Städten zentralisiert ist. Eine weitere Zentralisation der gesamten praktischen Fürsorgen finden wir in der Entwicklung begriffen in einzelnen Staaten; so ist im Großherzogtum Hessen eine Zentrale für Säuglingsfürsorge gegründet worden, ebenso im Königreich Bayern und im Juni dieses Jahres eröffnete das Kaiserin Auguste Victoria-Haus zur Bekämpfung der Säuglingssterblichkeit im Deutschen Reich seinen Betrieb, das nach seinen Statuten berufen ist, die Zentralstelle für die wissenschaftlichen und praktischen Arbeiten der Säuglingsfürsorge in Deutschland zu werden.

Bei allen meinen Erörterungen habe ich bisher die Frage außer acht gelassen, auf welche Weise die Mittel für alle diese Einrichtungen aufzubringen und wie die Kosten zu verteilen sind. Ich brauche wohl nicht hervorzuheben, daß die Fürsorgeeinrichtungen im wesentlichen für die Kinder der ärmeren Bevölkerungsschichten bestimmt sind. Ein großer Teil der Lasten fällt der Armenpflege zu. Nach der meist geltenden Anschauung kommt die Hilfe der Armenpflege den Personen zu, die arm sind und die Nahrung, Kleidung und Obdach entbehren. Damit wären aber die Grenzen der Armenpflege zu eng gezogen. Es gibt heute gute Kenner des Armenrechts, welche dem Kinde das Recht auf ein gewisses Mindestmaß von Erziehung und ebenso auf unbedingt notwendige Pflege und die natürliche Ernährung auf Kosten der Armenpflege zusprechen. Danach würden zum Beispiel die Mütter, welche aus wirtschaftlicher Not gezwungen sind, ihr Kind in fremde Pflege zu geben, welche aus wirtschaftlicher Not nicht imstande sind, ihr Kind zu stillen, schon deswegen allein ein Recht auf Armenunterstützung haben.

In das Gebiet der Wohlfahrtspflege gehört die Gründung und Unterhaltung von Krippen, Wöchnerinnenheimen und Säuglingsheimen für die Aufnahme gesunder Kinder und Mütter, während die Erhaltung von Säuglingskrankenhäusern Sache der Kommunen und Bezirke ist. Als Ergänzung der Armen- und Wohlfahrtspflege kommt die Selbstversicherung in Betracht, über deren Ausdehnung ich oben gesprochen habe, und schließlich bleiben die Aufgaben übrig, welche dem Staate vorbehalten bleiben: einmal das Aufsichtsrecht über sämtliche Fürsorgeeinrichtungen und speziell die Anordnung und Durchführung der Zwangsaufsicht über sämtliche gefährdete Kinder und ferner die Ausgestaltung des Unterrichts in Säuglingsheilkunde.

Säuglingsfürsorge und Kinderschutz ist ein Gebiet, auf welchem alle Volksklassen und Berufe tätig sein sollen, die Führung der Bewegung aber kommt den Ärzten zu, deren Ausbildung auf Säuglingsernährung und -Heilkunde mehr Rücksicht zu nehmen hat, als bisher geschehen ist.

---

18. VORLESUNG.

Die chirurgische Behandlung des runden Magengeschwüres und deren Indikationen.

Von

E. Payr,

Greifswald.

Meine Herren! Die Behandlung des runden Magengeschwüres interessiert in gleichem Maße Internisten und Chirurgen. Handelt es sich doch geradezu um den Typus einer „Grenzgebieterkrankung" der beiden Disziplinen, deren Vertreter unumwunden zugeben, daß die jeweiligen Behandlungsprinzipien nur für bestimmte Formen des Leidens Anwendung zu finden haben.

Im Vordergrunde des praktischen Interesses stehen naturgemäß die therapeutischen Fragen, und ihnen sind der Hauptsache nach die folgenden Zeilen gewidmet. Gilt es doch, Grenzen und Leistungsfähigkeit der internen Behandlung gegen die chirurgische annähernd festzustellen und nach den vorliegenden Erfahrungen die Indikationen für die im bestimmten Falle zu wählende Behandlungsart zu begründen.

Trotz dieser vorwiegend therapeutischen Gesichtspunkte unseres Themas können wir nicht ganz auf die Berührung einzelner pathologisch-anatomischer und klinischer Fragen verzichten, da sich gerade in den letzten Jahren bedeutungsvolle Wechselbeziehungen solcher zu den Resultaten unserer Heilbestrebungen ergeben haben.

Pathologische Anatomie.

Über Begriff und Wesen des Ulcus pepticum des Magens an und für sich brauchen wir wohl kaum etwas zu sagen.

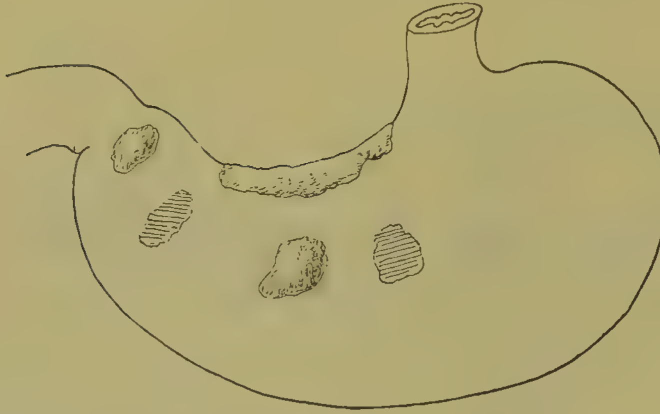
Es interessieren uns speziell Sitz, Zahl, Beschaffenheit der Geschwüre selbst, die durch dasselbe hervorgerufenen Veränderungen in der Magenwand, sowie in der Umgebung des Magens und seiner Nachbarorgane.

Nach den Angaben der meisten Beobachter sitzt das Geschwür am häufigsten an der Hinterwand 40%, fast ebenso häufig an der Pars pylorica, als an der kleinen Kurvatur (je ungefähr 20%), während die übrigen 20% auf Vorderwand, Fundus und Cardia kommen; letzterer

Fundort ist der am seltensten beobachtete (Fig. 37). — Ungefähr ein Fünftel der Fälle weist das gleichzeitige Vorkommen mehrerer Geschwüre auf.

Die Gestalt des frischen Geschwüres ist wie allbekannt trichterförmig mit schrägem Verlauf (Gefäßdurchtritt), manchmal terrassenförmig; der Defekt in der Schleimhaut ist am größten und wird in jeder folgenden Magenwandschichte kleiner.

Fig. 37.



Alte, chronische, gegen Nachbarorgane vordringende Geschwüre haben dagegen häufig die Gestalt einer tiefen Grube, deren Eingang durch einen narbigen Ring in der Magenwand sogar gelegentlich verengt sein kann, so daß der Ulcusgrund einen rundlichen Hohlraum darstellt (Fig. 38).

Diese Bemerkung führt uns zu einer kurzen Betrachtung über die jeweilige Beschaffenheit des Ulcus. Während frischere Geschwürsformen

Fig. 38.

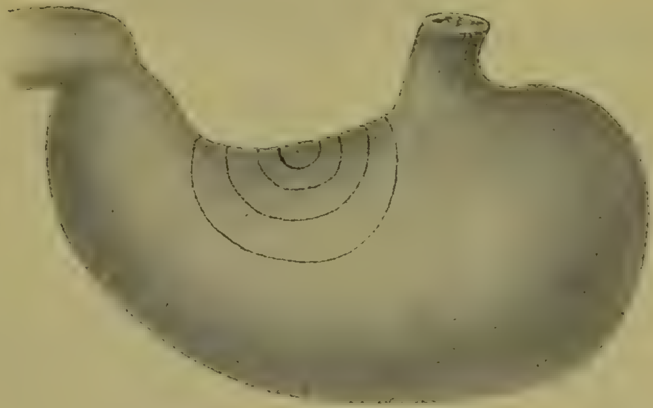


Ulcus der kleinen Kurvatur, Schwiele, Querresektion, Heilung.

scharfrandige, wie mit dem Locheisen herausgeschlagene Defekte der Magenwandschichten darstellen, finden wir das chronische Magengeschwür von einer S c h w i e l e umgeben (Fig. 38). Dieselbe kann entweder bloß ihren Sitz in der M a g e n w a n d haben oder sich auf die weitere Umgebung ausbreiten.

In der Nachbarschaft des Geschwüres verdichtet und vermehrt sich das Bindegewebe; es nimmt eine callöse Beschaffenheit an (Ulcus callosum). Sämtliche Schichten der Magenwand nehmen an diesem Prozesse Anteil, am stärksten wohl die Submucosa; doch finden wir auch die intermuskulären und subserösen Bindegewebslagen verdickt. Die Muskularis selbst ist gewöhnlich stark hypertrophisch. Die einzelnen Schichten verlieren ihre Verschiebbarkeit gegen einander, verbacken zu einer derben narbenähnlichen Masse. An der Außenseite des Magens finden wir bei tief greifenden Geschwüren so gut wie immer Veränderungen in Form von Verdickungen der Serosa, noch viel häufiger in Form neugebildeter, sehr reichlich vaskularisierter und deshalb durch ihre lebhafte Gefäßinjektion auffallender Adhäsionen. Diese bindegewebigen Auflagerungen auf der Magenwand verraten uns nicht selten auf den ersten Blick den Sitz des Geschwüres. Der Magen ist durch diese im allgemeinen mehr lockeren und lösbaren Adhäsionen mit seinen Nachbarorganen verlötet, läßt sich jedoch relativ leicht von denselben lösen. Ganz anders, wenn das Ulcus, langsam die Magenwand perforierend, nach vorheriger fester Adhäsionsfixation in ein Nachbarorgan durchbricht und daselbst weiter korrodiert. Es entsteht ein sogenannter Ulcustumor im Gegensatz zu dem vorhin beschriebenen Ulcus callosum in der Magenwand, an den sich verschiedene Organe von der Nachbarschaft anlegen können: Netz, Darm, Omentum minus etc.

Fig. 39.



Die Organe, welche durch ein solches penetrierendes Magengeschwür am häufigsten in Mitleidenschaft gezogen werden und gleichsam den Deckel für den sonst einen großen Defekt aufweisenden Magen geben, sind das Pankreas und die Leber, viel seltener die Milz. An der kleinen Kurvatur perforiert das Geschwür gern zwischen die Blätter des Omentum minus. Die in demselben vorhandenen Lymphdrüsen schwellen mächtig an und bilden mit dem sich sklerotisch verändernden Fettgewebe den Verschluß des Geschwüres *(Payr)*; seltener, aber wohl bekannt ist der Durchbruch gegen die vordere Bauchwand, speziell in die hintere Rectusscheide mit Bildung eines Bauchdeckentumors. Bei ausgeheiltem Geschwür finden wir nicht selten an der Serosa weiße, strahlige, auf ein bestimmtes Gebiet lokalisierte Narben.

Arrosions- und Vernarbungsprozeß vollziehen sich offenbar gleichzeitig. Während das Geschwür auf der einen Seite immer größere Defekte in Schleimhaut, Submucosa und Muskularis setzt, findet auf der anderen Seite eine konzentrische Narbenschrumpfung (Fig. 39) gegen das Ulcus zu statt. Dieselbe übt ihren Einfluß auf die Gestalt des ganzen Magens aus. Auch entfernte Teile werden herbeigezogen und nehmen an dem sklerosierenden Prozesse der Magenwand *(Payr)* Anteil. Die Magen-

wand wird oft in sehr erheblicher Ausdehnung um das Geschwür rigide gefunden. Die Gefäßversorgung in diesen schwielig veränderten Magenbezirken ist schlecht, das Gewebe am Durchschnitt blaß, wenig blutend. Man findet in der Umgebung des Geschwüres häufig in den Gefäßen obliterierende Endarteriitis. Die Defekte in den Nachbarorganen sind oft tief, zeigen das Parenchym derselben bloßliegend; bei den torpiden Formen fehlt jede Neigung zur Heilung. Es ist bekannt, daß der Arrosionsprozeß auch die Gefäße in der Umgebung nicht schont und dadurch zur Entstehung der besonders gefürchteten Komplikation der größeren Blutungen Veranlassung gibt.

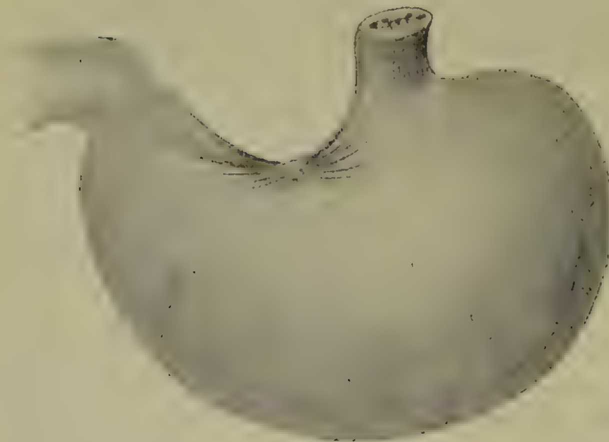
Fig. 40.



Fig. 41.



Fig. 42.



Die Geschwüre der kleinen Kurvatur zeichnen sich oft durch eine besonders typische Form aus. Sie sind sattelförmig und „reiten“ gleichsam auf dem kleinen Bogen (Fig. 40), ebenso weit auf die Vorder- als auf die Hinterwand des Magens sich erstreckend *(Riedel)*; bei ausgesprochener Neigung zu Schrumpfung wird Vorderwand und Hinterwand sowie große Kurvatur gegen das Ulcus herangezogen und dadurch der Magen in der Mitte eingeengt; er erhält eine Taille. Diesen in der Mitte gewürgten Magen bezeichnet man mit dem Ausdruck des ulcerösen Sanduhrmagens (Fig. 41).

Aber das Geschwür der kleinen Kurvatur kann noch in anderem Sinne die Gestalt des Organs verändern. Durch Narbenschrumpfung können Pylorus und Cardia einander genähert werden, und sinkt infolgedessen

der Fundusteil sowie die große Kurvatur tiefer. Der Magen wird kürzer, dafür aber tiefer. Er ähnelt einem Sack (Sackmagen) (Fig. 42). Mehrfache Geschwüre können sogar mehrfache zirkuläre Einschnürungen bedingen. Am bekanntesten ist die narbige Stenose am Pylorus und seiner nächsten Umgebung. Von dieser Komplikation sprechen wir noch. Gegen die Leber kann der Magen, speziell wenn der linke Leberlappen einen Deckel bildet, hoch emporgezogen sein und dadurch eine Art von Knickung erleiden. Bei großen Geschwüren an der Hinterwand scheint der Magen ganz flach der hinteren Bauchwand anzuliegen und ist durch die gleichzeitige Schrumpfung verkleinert.

Sehr seltene Durchbrüche sind jene durch das Zwerchfell gegen Pleura und Bronchialbaum, etwas häufiger in den Dickdarm, Fistula gastro-colica ex ulcere, enorm selten solche in den Dünndarm.

Die Komplikationen des Magengeschwürs und deren klinische Bedeutung.

Dem einfachen Magengeschwüre, dem Ulcus simplex, wird gewöhnlich das durch Komplikationen erschwerte gegenübergestellt.

Während wir die klinischen Erscheinungen des einfachen Magengeschwürs (Schmerz, Erbrechen, motorische Störungen, dyspeptische Beschwerden, Störungen des Allgemeinbefindens usw.) als bekannt voraussetzen müssen, erfordern dessen zahlreiche Komplikationen, Eigentümlichkeiten des Verlaufes, sowie manche Folgeerscheinungen im Hinblick auf die Indikationsstellung eine kurze Besprechung.

a) Die Blutung. Wir unterscheiden nach *v. Mikulicz* zweckmäßigerweise zwischen den das Leben bedrohenden vereinzelten Massenblutungen und den kleineren, sich jedoch häufiger wiederholenden.

Die Massenblutungen verdanken wohl fast immer ihre Entstehung einer Arrosion eines größeren Gefäßes, entweder einer Arterie der Magenwand — Kranzgefäße — oder eines größeren Gefäßstammes in der Nachbarschaft bei in diesen penetrierenden Geschwüren, A. lienalis hepatica, coeliaca, Gefäße im Pankreas usw. Seltener handelt es sich um Venen (V. portae) — oder um parenchymatöse Blutungen, um letztere besonders beim Magen-Leberulcus.

Die „großen“ Blutungen bedingen fast immer eine sehr ernste Lebensgefahr; jedoch nur ein kleiner Teil der Fälle geht an der ersten, foudroyanten, innerhalb der kürzesten Zeit den Magen füllenden Blutung an akutester Anämie zugrunde; es kommt bei diesen Fällen nicht einmal zum Erbrechen von Blut. In der Mehrzahl der Fälle überstehen die Kranken die bedrohliche Blutung, ohne daß sich dieselbe unmittelbar wiederholt, oder sie kehrt innerhalb von Stunden oder Tagen wieder und kann dann zum Verblutungstode führen. Die Mortalität der copiösen Magenblutungen kann nach den vorliegenden Zahlen mit 5—6% angenommen werden. Die Größe der einzelnen Blutung und die durch sie bedingte Lebensgefahr ist außerordentlich schwierig einzuschätzen.

Die sich öfters wiederholenden kleineren Blutungen, die wir teils am Blutgehalte des Erbrochenen, teils an der teerartigen Beschaffenheit der Stühle erkennen, bringen durch die sich immer erneuernden Blutverluste den Kranken herab und machen ihn blutleer.

b) Eine der wichtigsten und leider nicht ganz seltenen Komplikationen des Magengeschwürs ist die Perforation in die freie Bauchhöhle: 10—13%. Erfahrungsgemäß beobachtet man den Durchbruch am häufigsten bei Geschwüren der Vorderwand des Magens. Es sind in der Regel scharf begrenzte, dem Typus entsprechende, trichterförmig die Magenwand durchsetzende Geschwüre, gewöhnlich gar nicht groß, die Perforationsöffnung sogar klein, meist ohne sehr erhebliche callöse oder schwielige Veränderungen in der umgebenden Magenwand.

Es entwickeln sich im Anschluß an den Durchbruch innerhalb von 10—24 Stunden die Erscheinungen einer Perforationsperitonitis. Der oft intensive Perforationsschmerz, der Kollaps, die sich alsbald entwickelnde Einziehung und bretthartе Spannung der Bauchdecken sind die ersten Erscheinungen. Mit Ausnahme des im Beginn wenigstens häufigen Fehlens von Erbrechen vermissen wir kaum ein Symptom der eitrigen Bauchfellentzündung. Die Progredienz der Erscheinungen läßt allerdings Unterschiede erkennen. Die Leberdämpfung kann bei perigastrischer Fixation des Organs erhalten bleiben. Je stärker der Mageninhalt hyperacid, um so günstiger die Prognose *(Brunner)*.

Viel seltener, als die an den Durchbruch sich anschließende Perforationsperitonitis mit Austritt von Mageninhalt in die freie Bauchhöhle ist das Entstehen einer von dem Ulcus sich schleichend entwickelnden, wohl auf dem Wege der Lymphbahn entstehenden Peritonitis *(Grawitz, Payr)*.

Gerade durch reichliche Adhäsionen oder kallöse Massen mit der Nachbarschaft verlötete Geschwüre werden solcher Art gelegentlich — wenn auch selten — der Ausgangspunkt einer Peritonitis. Die Sektion ist nicht imstande, auch nur die kleinste tatsächliche Lücke in der Magenwand zu erweisen.

Ich stelle mir die Entstehung dieser gerade wegen ihres schleichenden Beginns prognostisch sehr üblichen Peritonitiden — ich selbst habe mehrere solche Fälle gesehen — ähnlich wie jene der Gastritis phlegmonosa vor, bei der wir ja auch eine Eingangspforte für das Eindringen der Mikroorganismen, selbst wenn wir sie später nicht mehr auffinden können, annehmen.

c) Eine zweifellos als solche aufzufassende Komplikation des Magengeschwürs ist die Entstehung einer ausgedehnten Perigastritis adhaesiva, mit Fixierung des Magens an seine Nachbarorgane, in Form von Strängen, Membranen und Bändern, noch mehr aber die Entstehung von kallösen Geschwüren der Magenwand und der Penetration von solchen gegen die Bauchdecken oder Nachbarorgane unter der Bildung von sogenannten Ulcustumoren (*Hofmeister, Schwarz, Brenner, Ali Krogius, Riedel* u. v. a.). Solche Geschwüre bedingen oft schwere Erscheinungen, vor allem ungemein intensive, sich nach jeder Nahrungsaufnahme einstellende Schmerzen, Beeinträchtigung der motorischen Funktionen und schwere dyspeptische Erscheinungen. Besonders typisch sind die Erscheinungen beim Ulcus der kleinen Kurvatur, auf dessen Bedeutung *Riedel* zu wiederholten Malen mit Nachdruck aufmerksam gemacht hat und als dessen Kardinalsymptom er den linkseitigen, gegen den Rücken ausstrahlenden Rippenbogenschmerz bezeichnet. Sehr häufig ist auch das Erbrechen der aufgenommenen Nahrung. Es handelt sich in diesen Fällen keineswegs um eine organische Stenose des Pylorus und kommen wir auf

die Stauung des Mageninhaltes bei weit vom Pförtner abgelegenen Geschwüren noch zurück. Gerade Geschwüre der kleinen Kurvatur bluten nach unseren Erfahrungen nicht selten.

Nicht ohne Interesse sind die in die hintere Rectusscheide durchbrechenden Geschwüre. Es sind gewöhnlich solche, die primär an der kleinen Kurvatur sitzen und allmählich sich weiter ausbreitend auf die vordere Wand des Magens übergreifen. Es kann sogar zur Bildung eines deutlich sichtbaren Bauchwandtumors kommen (Fig. 43); seltener sehen wir jedoch fistulösen Durchbruch. Die nur ganz ausnahmsweise fehlenden Magensymptome legen uns die Wechselbeziehungen zur Bauchdeckengeschwulst

Fig. 43.



Durch die Bauchdecken sichtbarer Ulcustumor bei Durchbruch in die Scheide des Musc. rectus bei jungem Mädchen; zirkuläre Resektion des Magens. Heilung.

in der Regel nahe. Gelegentlich kommt es im weiteren Verlaufe einer Adhäsionsperforation zur Ausbildung eines subphrenischen Abscesses, eines Empyems, einer Lungeneiterung.

d) Ursprünglich kannte man nur 3 klassische Komplikationen des Magengeschwürs, die Blutung, die Perforation und die Narbenstenose. Von letzterer ist nur soviel zu sagen, daß sämtliche am Pylorus und in dessen Nähe (kleine Kurvatur, Hinterwand) gelegenen Geschwüre bei Verheilung eine narbige Verengerung des Pförtners bedingen können. Dieselbe kann sowohl auf die Schleimhaut als auch auf die Muskelwand des Pylorus beschränkt sein. Wir sehen oftmals den Pylorus durch eine zirkuläre Narbe in ein starres, enges Rohr verwandelt, in anderen Fällen durch ein knapp vor ihm an der kleinen Kurvatur sitzendes ver-

narbtes Geschwür hochgezerrt oder durch Adhäsionen geknickt und dadurch verengt. Gar nicht selten sieht man eine so starke Emporzerrung des Pylorus, daß der präpylorische Teil des Magens mit dem Anfangsteil des Duodenum auf eine Strecke parallel verläuft und jener den Scheitelpunkt einer spitzwinkeligen Knickung darstellt.

Eine zweite für das Magengeschwür der kleinen Kurvatur und der Hinterwand, ebenso auch für das „reitende" Ulcus typische Stenosenform ist der Sanduhrmagen. Die Verengerung zwischen Cardia- und Pylorusmagen kann hochgradig sein. Es ist bekannt, daß neben der Sanduhrmagenstenose gleichzeitig der Pylorus narbig verengt sein kann, ferner daß am Magenkörper sogar 2 ringförmige Einschnürungen sich finden können.

Gerade beim ulcerösen Sanduhrmagen ist es nicht unwichtig, daß das Ulcus, das denselben veranlaßt hat, häufig noch in der schwieligen, derben, den Magen gleichsam einschnürenden Masse noch offen gefunden wird (s. Fig. 52), daß das, was wir als Sklerose der Magenwand vorhin beschrieben haben, hier in besonders ausgeprägter Form vorkommen kann und daß die Magenwand nicht selten in ziemlich weiter Umgebung der Einschnürung diese Veränderung aufweisen kann. Reich vaskularisierte Adhäsionen und Bindegewebsmassen sprechen gleichfalls für ein noch offenes Ulcus. Die Lage der Einschnürungsstelle ist natürlich verschieden.

Auch durch die Verkürzung der kleinen Kurvatur beim narbig schrumpfenden Geschwür derselben in der Längsrichtung des Organs entsteht eine klinisch nicht belanglose Gestaltsveränderung des Magens. Beim sogenannten Sackmagen hängt die große Kurvatur und der Fundus tief hinab und werden dadurch der Gastroptose oder relativen Pylorusstenose ähnliche Erscheinungen hervorgerufen.

Sowohl Pylorusstenose als Sanduhrmagen bedingen wohl charakterisierte Störungen am Magen, deren wichtigste die motorische Insuffizienz, die sekundäre Gastrektasie (Plätschern), eventuell verbunden mit Gastroptose, die Hyperperistaltik (*Boas*sche Steifung), die Dyspepsie und vor allem das Erbrechen der genossenen Speisen sind. Auch die sekretorischen Verhältnisse erleiden in der Regel sehr erhebliche Veränderungen. Beim Sanduhrmagen kommen noch die durch das Vorhandensein zweier Säcke bedingten Erscheinungen hinzu. Bei der Magenspülung verschwindet die Spülflüssigkeit und läßt sich nicht mehr entleeren, der schon rein gespülte Magen läßt auf einmal wieder große Mengen aufgestauter Speisereste zutage treten; die Kohlensäureblähung läßt zuweilen die Anwesenheit zweier Säcke feststellen; an der engen Stelle läßt sich ein Rieseln bemerken. Alle Arten von Verengerungen am Magen, ebenso die Lage- und Gestaltsanomalien lassen sich mittelst der Wismutbreifüllung und nachfolgender Röntgenphotographie außerordentlich scharf und überzeugend zur Anschauung bringen (*Rieder, Holzknecht, Schmieden* u. v. a.).

Aber auch ohne organische (Narben-) Stenose am Magen finden wir, wie schon mehrfach angedeutet, bei Ulcus ventriculi Stauung und Dilatation. Ursache ist ein vom Geschwür und dessen Adhäsionen aus bedingter chronischer Reizungszustand des Magenpförtners, dessen spastischer Kontraktionszustand das klinische Bild der Narbenstenose nachahmt. Die Inkonstanz der motorischen Leistungen des Magens, die Besserungen und Verschlimmerungen lassen uns diesen Faktor von der Narbenstenose unterscheiden. Diese spastische muskuläre, id est funktionelle Stenose kann durch

Entwicklung einer erheblichen Hypertrophie des Schließmuskelringes und dauernde Verkürzung desselben zu einer organischen werden.

Als eine der folgenschwersten Komplikationen des Magengeschwürs ist endlich der Umwandlung in Carcinom zu gedenken.

Es ist eine bekannte Erfahrung, daß sich auf dem Boden eines Geschwüres später Krebs entwickeln kann. Allerdings gehen die Ansichten über die Häufigkeit dieses Zusammenhanges sehr auseinander. Es ist offenbar sehr schwierig, zu auch nur halbwegs verläßlichen Zahlen zu kommen. Während einige Autoren *(Lebert, Rosenheim, Hauser)* dieselbe mit 6 bis 10% einschätzen, glauben andere, daß das Carcinom in 50, *Rodmann*, in 59%, *Mayo Robson*, auf dem Boden eines Ulcus entsteht, während wieder andere überhaupt die Mehrzahl der Magenkrebse auf ein vorausgegangenes Magengeschwür zurückführen wollen (*Zenker, Jedlicka, Ssapeshko* u. a.). Gerade der letztgenannte Autor teilt Fälle mit, in denen sich 5—6 Jahre nach der wegen Ulcus ausgeführten Gastroenterostomie Pyloruskrebs entwickelt hat. *Fütterer* hat eine Anzahl verläßlicher Beobachtungen der Karzinomentstehung aus Ulcus zusammengestellt. In neuester Zeit allerdings stellt eine Arbeit fest, daß nur in einem sehr geringen Perzentsatz sich bei wegen Ulcus gastroenterostomierten Kranken Krebs entwickelt. Mehrmals habe ich adenomartige Bildungen im Grunde des Geschwüres gesehen, eine Beobachtung, die auch *Albu* erheben konnte.

Bezüglich des Verlaufes möchten wir noch bemerken, daß Rezidive ungemein häufig sind, daß manchmal sogenannte Ulcusattacken mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten und daß auch die bestgeleitete interne Behandlung nicht vor solchen schützt.

Die Symptome des einzelnen Falles weisen große Verschiedenheit auf. Größe, Lage, Tiefe des Geschwürs, die Veränderungen in der Magenwand, seine Beziehungen zu den Nachbarorganen sprechen offenbar dabei ein gewichtiges Wort. Der Begriff der Heilung deckt sich klinisch eigentlich nur mit dem der Latenz, dem Fehlen von Erscheinungen. Für die callösen und tumorbildenden Formen mit tiefen Einbrüchen in die Nachbarorgane sind die Heilungsbedingungen jedenfalls nicht günstig und ist *Hauser* zuzustimmen, daß solche Geschwüre überhaupt spontan nicht oder nur ganz ausnahmsweise zur Heilung kommen.

Doch ist auch da auf die Lage des Ulcus Rücksicht zu nehmen; wir hören über den Einfluß derselben auf die Heilungsbedingungen noch bei der Besprechung der Behandlung.

Endlich ist noch zu bemerken, daß viele Kranke mit chronischem Magengeschwür auch ohne daß eine der oben erwähnten Komplikationen unmittelbar das Leben bedroht, in ihrem Ernährungszustande herabkommen, kachektisch aussehen und schließlich zugrunde gehen. Auch davon hören wir noch bei der Indikationsstellung. Es ist Erfahrungstatsache, daß viele der an Magengeschwür Leidenden an Phthisis pulmonum zugrunde gehen, wobei die dauernde Unterernährung wohl eine bedeutsame Rolle spielen dürfte.

Die chirurgische Behandlung des Magengeschwüres.

Im begrenzten Rahmen dieser Ausführungen müssen wir es uns leider versagen, auch die innere altbewährte Behandlung des Ulcus ventriculi zu streifen.

Wie wir noch bei der Feststellung der Anzeigen für die Wahl der inneren und chirurgischen Behandlung des genaueren hören werden, paßt dieselbe für einen großen Teil der zur Beobachtung kommenden Ulcusfälle. An erster Stelle steht noch immer die von *Leube* in ihrer jetzigen Vollendung ausgebildete Ruhekur, wenngleich man in neuester Zeit gelernt hat, in Fällen, in denen Ernährung dringend nottut, mit der Nahrungszufuhr weniger ängstlich zu sein *(Lenhartz).*

Für den Chirurgen hat die wohl selbstverständliche genaue Kenntnis der internen Behandlungsmethode des Ulcus auch praktische Bedeutung. Er bedarf derselben einmal bei manchen komplizierten Ulcusfällen (schwere Blutung), vor allem aber zur Nachbehandlung nach der Ausführung operativer Eingriffe, und zwar vor allem nach den sogenannten entlastenden Operationen.

Auf die Bedeutung der internen Nach- und Weiterbehandlung operierter Magengeschwüre kommen wir noch zurück.

Wir wollen nun im folgenden uns einen Überblick über die uns zur Verfügung stehenden operativen Eingriffe beim Magengeschwür, seinen Komplikationen und Folgeerscheinungen verschaffen und dann versuchen, deren voraussichtliche Wirksamkeit für die einzelnen Ulcusformen festzustellen und damit in die engere Frage: Indikationsstellung vom Standpunkte des Chirurgen eingehen.

Wir können dreierlei Arten von Eingriffen unterscheiden:

A. Eingriffe, direkt gegen das Geschwür gerichtet.

1. Ausschneidung des Geschwüres, Excision, Resektion;

2. Eingriffe zur Bestimmung des Sitzes, zur lokalen Behandlung des Ulcus, Gastrotomie und Gastrostomie; eventuell zur Kauterisation des Geschwüres, Umstechung blutender Gefäße etc.

3. Eingriffe bei Geschwürsperforation, Excision und Naht, Übernähung, Tamponade.

B. Eingriffe zur Ruhigstellung des Magens, zur völligen Ausschaltung des Organes von der Nahrungsaufnahme und zur Verhütung der Berührung des Geschwüres mit dem Speisebrei.

1. Jejunostomie;

2. die Magenausschaltung;

3. (Die Gastroenterostomie.)

C. Eingriffe zur Beseitigung einer organischen Stenose am Pylorus oder im Bereiche des Magenkörpers oder zur Beseitigung einer funktionell bedingten Drucksteigerung (Stauung).

1. Erweiternde Eingriffe am Pylorus selbst, Pyloroplastik (Divulsion). Plastische Operationen am Magen, Gastroplastik;

2. Herstellung eines neuen Weges zwischen Magen und Darmkanal.

α) zwischen Magen und Duodenum, Gastroduodenostomie;

β) zwischen Magen und oberem Jejunum, Gastroenterostomie;

γ) bei Sanduhrmagen, Gastroanastomose.

Angesichts dieses Reichtums an Operationsmethoden fragt es sich, welche Gattungen von Geschwüren, welche Komplikationen derselben vorwiegend bedürfen. Wir unterscheiden da wohl zweckmäßig zwischen dem einfachen und dem komplizierten, dem frischen und dem chronischen Ulcus.

Sehen wir zunächst von Folgezuständen des Geschwüres, Stenose, Gestaltsveränderung, Fixierung, Verzerrung des Magens ab und fragen

wir uns nach den Hauptprinzipien der Behandlung des noch offenen Ulcus, so müssen wir zwischen Maßnahmen unterscheiden, welche das Ulcus mit seiner nächsten oder entfernteren Umgebung, eventuell den ganzen das Geschwür tragenden Magenanteil entfernen, und solche, welche am Magen ohne direkte Inangriffnahme des Geschwüres für die Heilung desselben in diesem oder jenem Sinne günstige Bedingungen schaffen wollen. Man kann demnach von direkten und indirekten Eingriffen sprechen.

A. 1. Die Excision und Resektion der Geschwüre. In vielen Fällen ist der Sitz des Geschwüres nach der für alle Eingriffe am Magen selbstverständlichen Eröffnung der Bauchhöhle und Zugänglichmachung des Magens sofort zu erkennen (Rötung, Adhäsionen, Verdickung, Fixierung und Lageveränderungen, Ulcusschwiele oder -Tumor etc.). Es gibt aber Fälle, in denen auch eine genaue Inspektion und Palpation des Magens uns die Lage des Ulcus nicht verrät. Da empfiehlt es sich, zunächst den Magen von der Seite des großen oder kleinen Netzes von der Hinterseite zugänglich zu machen, zu mobilisieren (zeigt Geschwüre der Hinterwand) oder nach sorgfältigster Kompressentamponade gegen die freie Bauchhöhle eine Explorativincision — Gastrotomie — *(Jedlicka, Payr)* an der Vorderwand in der Richtung von der kleinen zur großen Kurvatur zu machen. Endet der Eingriff als Resektion, so fällt sie wohl meist in den zu entfernenden Magenanteil. Sie unterrichtet auch in bester Weise über die Größe, die Tiefe, die Beschaffenheit des Geschwüres. Es ist selbstverständlich, daß dieses Vorgehen, das immerhin eine gewisse Gefährdung der Asepsis darstellt, nur dort verwendet wird, wo es zur Klärung der Sachlage unbedingt erforderlich ist. Nach erfolgter Orientierung wird diese Incision je nach der getroffenen Wahl des Eingriffes provisorisch oder exakt durch die Naht verschlossen.

Nehmen wir an, es sei die Ausschneidung des Geschwüres als zweckmäßig erkannt.

Es sind nun zwei Möglichkeiten gegeben: die Umschneidung des Geschwürbezirkes unter Mitnahme einer entsprechenden Partie gesunder Magenwand in elliptischer Form (Bikonvexschnitt), Excision oder die zirkuläre Entfernung des das Geschwür und seine veränderte Umgebung tragenden Magenabschnittes, Resektion, die *Riedel* zweckmäßigerweise als quere Resektion* bezeichnet hat (Fig. 44 *a* u. *b*).

Die Excision kann außerordentlich einfach sein, wenn es sich um ein kleines in der Umgebung wenig Veränderungen verursachendes Geschwür (Ulcus simplex) handelt; gerade bei der Perforation des Ulcus finden wir nicht selten solche Verhältnisse. In der Mehrzahl der Fälle

---

* Die Ausdrücke segmentäre und sektoräre Resektion, richtiger Excision, geben zu Mißverständnissen Veranlassung. Segment bedeutet in der Morphologie einen ringförmigen Abschnitt eines Lebewesens oder Organes. Der Ausdruck „Resektion" soll nur für Entfernung zirkulärer Abschnitte von Organen gebraucht werden *(v. Mikulicz, Kausch)*. Aber *v. Mikulicz* selbst hatte noch in seiner Arbeit über die chirurgische Behandlung des Magengeschwüres 1897 von segmentärer und sektorärer Resektion gesprochen.

Auch sonst sind die Grenzen zwischen Excision und Resektion nicht immer haarscharf zu ziehen.

Es bleibt manchmal nach Excision eines sehr großen Ulcus der kleinen Kurvatur nur eine schmale Brücke Magenwand an der großen, die eventuell zur Erleichterung der Naht sekundär durchtrennt werden muß.

aber verursacht die Excision und die Resektion nicht unerhebliche technische Schwierigkeiten. Sie hängen von der Lage, der Größe und vor allem von den Nachbarbeziehungen des Ulcus ab.

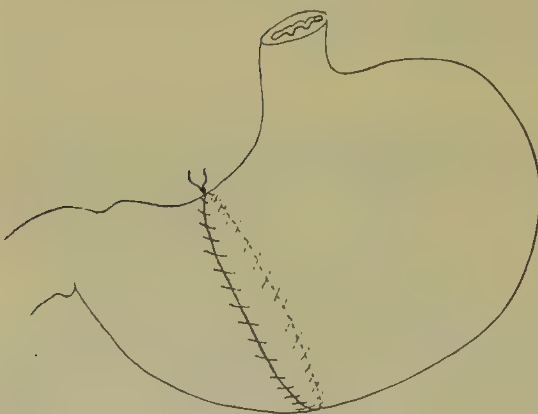
Im allgemeinen hat sich uns bei in die Nachbarschaft penetrierenden Geschwüren folgendes Verfahren empfohlen: Zuerst Mobilisierung des Magens duodenal, cardiawärts, also etwas entfernt von den besonders festhaftenden Adhäsionen und dem Sitz des Geschwüres. Stumpfe, besser noch scharfe Lösung der Verwachsungen zwischen Ligaturen immer näher gegen die Ulcusbasis, solange sich dies ohne große Schwierigkeiten bewerkstelligen läßt. Dann Abtrennung des Magens im Bereiche der eben getrennten Verwachsungen oberhalb der Ulcusbasis, knapp an dem mit dem Magen verlöteten Nachbarorgan.

Fig. 44 *a*.



Auf der einen Seite haben wir nun den Magen mit einem in der Regel verblüffend großen Loch, auf der anderen den von einem schmalen, noch intakten Schleimhautring umgebenen, nach außen hin von einer derben Schwiele umzogenen Geschwürsgrund.

Fig. 44 *b*.



Auch *Brenner* hat schon empfohlen, in ähnlicher Weise vorzugehen. Jetzt fällt die Entscheidung, ob der durch das Zurückweichen der an das Geschwür herangezogenen Magenwand so gewaltig sich vergrößernde Defekt durch Naht geschlossen werden kann oder eine quere Resektion *(Riedel, Payr)* ausgeführt werden soll. Es ist wohl selbstverständlich, daß der Eingriff auch schon von Anbeginn an als quere Resektion begonnen werden kann (Fig. 45). Dann empfiehlt es sich besonders, den Magen dies- und jenseits des Ulcus durch eine geeignete Klemme provisorisch zu verschließen.

Die Naht des Defektes gelingt nach ausgedehnter Mobilisierung des Magens zuweilen überraschend gut. Man darf nicht vergessen, daß der Magen ein ungemein elastisches und dehnbares Organ ist. Aber gerade Defekte an der kleinen Kurvatur geben da ungünstigere Verhältnisse. Bei Naht in der Längsrichtung entsteht ein Sanduhrmagen, bei Naht in querer ein Sackmagen (siehe oben). Führt man die Naht aus, so darf dieselbe absolut keine Spannung aufweisen und muß in vollständig gesundem

Gewebe, das auch nicht die geringste Rigidität aufweist, ausgeführt werden. Denn die Tension, unter der das Magengeschwür infolge der konzentrischen Schrumpfung gegen die Ulcusbasis steht, ist wohl ein sehr gewichtiger Grund für die mangelnde Heilungstendenz. Wir glauben, daß die ungenügende Mobilisierung des Magens und die dadurch unter einer gewissen Spannung stehende Naht manche Schuld an bei Excisionen beobachteten Mißerfolgen trifft.

Es ist eigentümlich, daß nach Ausführung der queren Resektion die zirkuläre Nahtvereinigung selbst nach Entfernung sehr großer Magenanteile oft ohne jede Schwierigkeit gelingt! Der Fundusteil des Magens läßt sich wie ein Gummisack zur Deckung des Defektes verwenden.

Fig. 45.



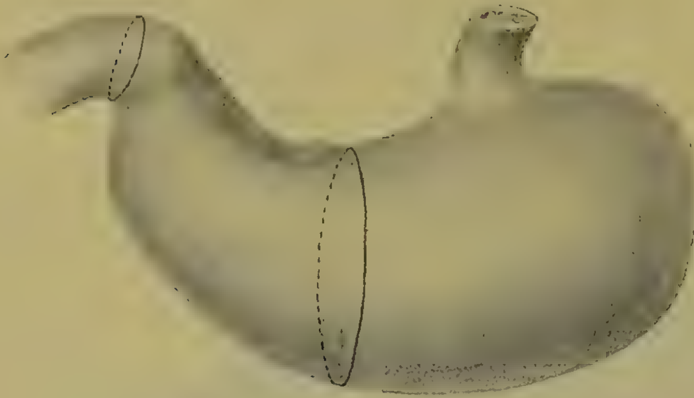
Querreseciertes Ulcus callosum an der kleinen Kurvatur des Magens (von hinten gesehen). Fig. 38 zeigt den Durchschnitt des Geschwüres. Länge des Präparates an der großen Kurvatur 22, an der kleinen 16 *cm*. Heilung.

Die dicke und reichlich blutversorgte Magenwand eignet sich ungemein gut für die Anlegung einer exakten und vertrauenswürdigen Naht; diese wird am besten in 3 Schichten angelegt.

Die Versorgung des Geschwürsgrundes geschieht in der Weise, daß der denselben umgebende Schleimhautring, die gleichfalls ringförmigen, schwieligen, callösen Massen mit ein paar Schlägen der Hohlschere entfernt werden. Der Grund des Geschwüres selbst wird nicht ausgeschnitten, sondern, wenn schmierig belegt, ausgekratzt und paquelinisiert: letzteres ist besonders bei Leber- und Pankreasgeschwüren zweckmäßig. Wir haben stets einen schmalen Jodoformgazestreifen oder ein gazeumhülltes Drainrohr von ihm durch die Bauchdeckenwunde herausgeleitet.

Das Ausschneiden des Geschwürsgrundes aus dem betreffenden Nachbarorgane stellt einen ungleich größeren und auch schwierigen Eingriff dar. Die Ausheilung erfolgt nach unseren Erfahrungen ohne Anstand; der Geschwürsgrund hat ja nichts spezifisch Krankes an sich. Steht er nicht mehr unter der corrosiven Wirkung des Magensaftes, so schließt er sich rasch unter gleichzeitigem Schwinden der Schwiele.

Fig. 46.



War es notwendig, bei der Resektion des geschwürstragenden Magenanteiles auch die Pars pylorica mit zu entfernen, dann halten wir es für besser, nach der II. *Billroth*schen Methode den Duodenal- und Magenstumpf blind zu verschließen und die Gastroenterostomie zu machen (Fig. 46 u. 47). Doch führen wir bei sicher gestellter Diagnose Ulcus, wie wir noch hören werden, relativ selten die Resektion des Pförtners aus.

Über die gleichzeitige Anlegung einer Gastroenterostomie nach ausgeführter Ulcusincision oder querer Resektion sprechen wir noch.

Fig. 47.



2. Die operativen Maßnahmen zur lokalen Behandlung des Magengeschwüres sind mit wenigen Worten aufgezählt.

Die Gastrotomie eröffnet den Magen, einmal, um sich überhaupt über Anwesenheit, Lage und Größenbeschaffenheit des Geschwüres zu unterrichten (Explorativschnitt, dann aber auch, um bei blutendem Ulcus das arrodierte Gefäß zu umstechen *(v. Mikulicz)*, den Geschwürsgrund mit dem Paquelin zu verschorfen *(Küster)*, es vom Mageninnern aus zu excidieren und zu vernähen — letzterer im allgemeinen kein empfehlenswerter Eingriff.

Die Gastrostomie ist in letzter Zeit von *Lennander* als temporäre Magenfistelbildung empfohlen worden, um besonders bei Geschwürsperforation die einen größeren Eingriff darstellende Gastroenterostomie zu umgehen; sie beseitigt die Stauung, Magen und Ulcus können durch Spülung mit alkalischen Flüssigkeiten lokal behandelt werden usw. und ist die baldige Zufuhr von Nahrung ermöglicht. Ausgedehntere Erfahrungen liegen zurzeit nicht vor.

3. Bei Perforation des Geschwüres in die freie Bauchhöhle wird das Geschwür entweder excidiert und vernäht, was bei der Häufigkeit des Sitzes an der Vorderwand und den relativ geringfügigen Veränderungen der Magenwand gewöhnlich nur dann erhebliche Schwierigkeiten zu machen pflegt, wenn das Ulcus nahe der Cardia sitzt.

Gelegentlich begnügt man sich auch, die Perforationsöffnung mit einigen Seroserosanähten zu übernähen, bei für die Naht ungünstiger Beschaffenheit der Magenwand den Defekt mit aufgenähtem Netz zu überkleiden *(Küster, Enderlen).*

Manchmal kann man gezwungen sein, überhaupt gar keinen Verschluß zu versuchen, sondern bei breit offen gehaltener Bauchwunde die Gegend des Durchbruchs breit zu tamponieren *(Hochenegg).* Die durch die Geschwürsperforation bedingten entzündlichen Veränderungen in der Bauchhöhle (allgemeine, lokalisierte Peritonitis, subphrenischer Absceß werden nach den für Behandlung dieser Zustände gültigen Regeln behandelt (siehe unten).

Bei Perforation in benachbarte Hohlorgane, z. B. den Dickdarm (Fistula gastrocolica), ist es wohl am besten, das Geschwür zu excidieren oder quer zu resecieren und denselben Eingriff am Darm folgen zu lassen. Die totale Ausschaltung des die Fistel tragenden Darmabschnittes empfiehlt sich weniger.

B. Eine gewisse Bedeutung kommt den zur völligen Ruhigstellung und funktionellen Ausschaltung des Magens dienenden Eingriffen zu.

1. Die Jejunostomie *(Albert, Maydl)* besteht in der Anlegung einer Darmfistel an einer der obersten Dünndarmschlingen. Sie kann unter Lokalanästhesie ausgeführt werden, ist ein relativ kleiner Eingriff, wenn man sie nicht in Y-Form macht, und kann daher auch einem Schwerkranken zugemutet werden. Sie gestattet die sofortige Ernährung des Kranken und verhütet vollständig die Berührung des Ulcus mit Speisebrei. Sie paßt also einerseits für Zustände schwerster Inanition *(Heidenhain)*, andrerseits zur Ruhigstellung des Magens bei schwerer Blutung *(Bunge, v. Eiselsberg)*, oder endlich als kombinierter Eingriff gleichzeitig mit der Gastroenterostomie (Ernährung). Die Mortalität dieses Eingriffes ist ziemlich hoch, weil er eben bei den allerschwersten, keinem irgend größeren Eingriffe gewachsenen Fällen Verwendung findet.

2. Die Magenausschaltung *(v. Eiselsberg)* ist ein Eingriff, der ursprünglich für das inoperable Carcinom erdacht war; er besteht darin, daß man cardiawärts von der erkrankten Stelle des Magens diesen quer durchtrennt, die beiden Lumina durch Naht verschließt, also den Magen in einen cardialen gesunden und einen pylorischen kranken teilt. Ersterer wird mit einer hohen Jejunumschlinge durch eine der typischen Gastroenterostomien vereinigt, so daß der Speisebrei, ohne die erkrankte Magenpartie zu berühren, aber doch mit Magensaft vermischt, in den Darm ge-

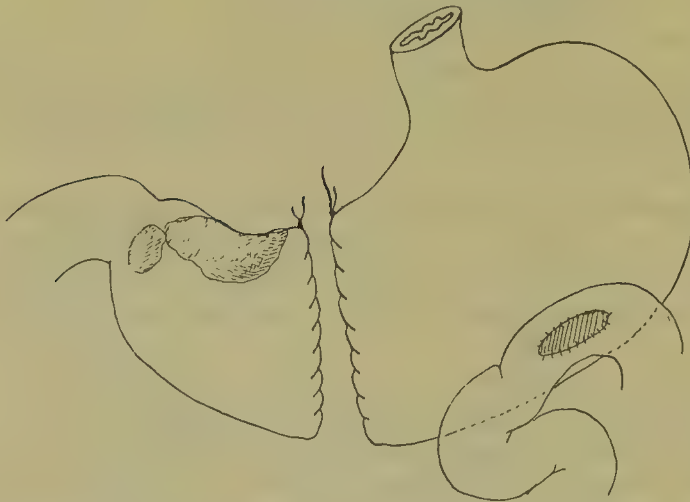
langt (Fig. 48). Dieser Eingriff läßt sich, wie es uns scheint, nicht unzweckmäßig für manche Formen von Ulcus verwenden. Wir haben uns seiner mit Erfolg bedient. Er käme auch dann in Betracht, wenn am pylorischen Teile des Magens eine größere Anzahl nicht resecierbarer, gefahrdrohender und starke Beschwerden verursachender Geschwüre sich befände. Doch wurde der Eingriff bisher bei der Ulcusbehandlung nur wenig geübt.

3. Von der Gastroenterostomie hören wir noch vor allem als der Hauptvertreterin der entlastenden Operationen.

Ihre Wirkung für Ruhigstellung und funktionelle Ausschaltung des Magens ist natürlich keine so vollkommene wie die der Jejunostomie oder Magenausschaltung.

C. Wir kommen nun zu jenen Eingriffen, welche ausgeführt werden, um krankhafte Drucksteigerungen im Magen oder Teilen desselben zu beseitigen; wie schon angedeutet, handelt es sich um narbige Stenosen als Folgeerscheinungen geschwüriger Prozesse, um durch Verzerrung, Adhäsionsbildung oder Lageveränderungen des Magens bedingte Abflußhindernisse, endlich um durch abnorme Reize bedingte krankhafte Kontraktionszustände am Pylorus, gegen welche vorgegangen werden soll.

Fig. 48.



1. Die stumpfe Dilatation des Pylorus mit dem durch die unverletzte Magenwand in ihn eindringenden Finger (Divulsion) nach *Loreta* kann wohl nur mehr historische Bedeutung beanspruchen.

Dagegen ist die Pyloroplastik nach *Heinecke-v. Mikulicz* als ein unter Umständen auch heute noch in Betracht kommender Eingriff zu erwähnen.

Das Prinzip der Operation, die für narbige ziemlich scharf auf den Pylorus lokalisierte Zustände erdacht war, besteht in der Längsspaltung der verengten Stelle und nachfolgender querer Vereinigung.

Größere Längsausdehnung, derbe kallöse Beschaffenheit der Pylorusschwiele, reichlichere Verwachsungen mit der Nachbarschaft sind nur einige Umstände, welche deren Ausführung erschweren oder besser gesagt untunlich und gefährlich erscheinen lassen.

Die Mehrzahl der Chirurgen macht deshalb von dieser Operation heute keinen Gebrauch mehr. Sie ist von *Narath* in zweifacher Weise modifiziert worden; bei der sogenannten inferioren Pylorusplastik wird präpylorischer Teil des Magens und Anfangsteil des Duodenums, soweit es ohne Spannung geht, möglichst dorsal durch eine Sero-serosanaht vereinigt. Der dadurch gebildete „Sporn" wird in der Gestalt eines umgekehrten U, dessen Schenkel in gleicher Länge sich auf Magen und Duodenum erstrecken,

umschnitten. Es werden nun erst die hinteren, dann die vorderen Magen-Duodenal-Schnittränder und zum Schluß vorne die serösen Flächen beider Organe durch Naht vereinigt, und ist dadurch eine Erweiterung des Pylorus nach unten, und zwar um das Ausmaß der Höhe jenes Spornes erzielt. Es ist durch diese Art der Pyloruserweiterung die Abflußstelle für den Mageninhalt tiefer gelegt. Der zweite Vorschlag empfiehlt die Bildung eines Lappens aus der ganzen Dicke der Vorderwand des Pylorus mit unterer Basis, nach dessen Abwärtsklappung die Quervereinigung eine bedeutende Erweiterung gibt. Andere Vorschläge von Lappenplastiken des gespaltenen Pylorus sind gleichfalls gemacht *(Jedlicka* u. a.).

Durante hat eine sogenannte Gastroduodenoplastik erdacht, empfohlen und ausgeführt. Es wird die stenosierte Stelle in Form eines liegenden y eingeschnitten; der Fuß sieht gegen das Duodenum, die Gabel magenwärts. Der solcherart entstehende dreieckige Lappen der vorderen Magenwand wird duodenalwärts verzogen und die Nahtvereinigung in V-Form vollzogen.

Die Gastroplastik *(Kruckenberg)* ist eine prinzipiell der Pyloroplastik völlig entsprechende Operation zur Beseitigung der Stenose bei Sanduhrmagen, besteht also wieder in Längsspaltung der Stenose mit querer Vereinigung.

2. Die nachfolgenden Methoden dienen der Herstellung eines neuen Weges zwischen Magen und Darmkanal oder zwischen zwei durch eine Stenose getrennten Magenabschnitten.

Fig. 49.



a) Die Anastomosen zwischen Magen und Duodenum bezeichnet man als Gastroduodenostomie *(Henle, Kocher)* (Fig. 49).

Besonders einladend zur Anwendung dieses Verfahrens sind jene Fälle, in denen der präpylorische Anteil des Magens bei sehr hoch gezerrtem Pylorus mit der Pars verticalis duodeni auf eine Strecke parallel verläuft *(Henle)*.

Kocher hat durch die Empfehlung der Mobilisierung des Duodenum mit nachfolgender Annäherung gegen den Magen diese Operationsmethode verbessert und deren Verwendungsmöglichkeiten erweitert. Doch wird sie nicht allzu viel verwendet.

Schnitzler hat darauf hingewiesen, daß bei starker Magendilatation die Abflußstelle immer noch zu hoch liegen kann, und mußte in einem Falle eine Gastroenterostomie anschließen.

Auch *Payr* hat 2mal unter 7 Fällen postoperative starke Magendilatation gesehen.

Jedenfalls ist es zweckmäßig, wenn man die Anastomose nicht quer, sondern in der Längsachse des Magens und Duodenum anlegt *(Payr)* (Fig. 49).

b) Die klassische Methode eines neuen Weges zwischen Magen und Darmkanal ist nach wie vor die Gastroenterostomie *(Nicoladoni-Wölfler)*, Gastrojejunostomie!

Sie wird heute am häufigsten in der Form der Gastroenterostomia rectrocolica posterior *(v. Hacker)* mit ganz kurzem zuführenden Schenkel *(Petersen)* ausgeführt. Ihr Vorteil gegenüber der Gastro-

enterostomia antecolica besteht in dem nun doch erwiesenen selteneren Vorkommen des Circulus vitiosus (Aufstauung von Mageninhalt, Galle und Pankreassaft im zuführenden Darmschlingenschenkel, bei Ventilverschluß des abführenden — gewöhnlich durch eine Spornbildung an der Anastomosenstelle) und seltenerer Entwicklung eines Ulcus pepticum jejuni. —
Die Gastroenterostomia antecolica wird nur ausgeführt, wenn die hintere wegen Verwachsungen, Erkrankung der Magenwand usw. nicht ausführbar ist.

Gerade beim Magengeschwür ist es entschieden besser, von der Verwendung des Murphyknopfes abzusehen, da das doch gelegentlich zu beobachtende Liegenbleiben desselben im Magen als Fremdkörper beim Vorhandensein eines floriden Ulcus als sehr bedenklich angesehen werden müßte. Sie wird also mit Naht ausgeführt!

Die *Wölfler-Roux*sche Y-Methode der Gastroenterostomie vermeidet zwar sicher den Circulus vitiosus, ist aber wegen der Durchtrennung des Darmrohrs und der zweimaligen Nahtlegung doch als wesentlich größerer und länger dauernder Eingriff einzuschätzen.

c) Die Gastroanastomose (*Wölfler*) ist eine speziell für den Sanduhrmagen erdachte, gleichfalls die Stenose nicht direkt in Angriff nehmende Operation und besteht in der Anlegung einer — natürlich möglichst breiten — neuen Verbindung zwischen dem sogenannten Cardia- und dem Pylorusmagen.

Demselben Zwecke, nur in anderer Weise, dient die Gastroenterostomie, die entweder nur am Cardiamagen oder an beiden Säcken angelegt werden kann.

Indikationsstellung.

Wann soll ein Kranker mit Magengeschwür einer operativen Behandlung unterzogen werden? Wie einfach klingt die Frage, wie schwer ist sie zu beantworten!

Es handelt sich für uns zunächst darum, die Grenzen zwischen medizinischer und chirurgischer Behandlung — wenn solches überhaupt möglich ist — festzustellen. Bis vor kurzem hat man sich die Sache relativ einfach gemacht, indem man sagte: Für das Ulcus simplex genügt in der übergroßen Mehrzahl der Fälle die interne Behandlung, ergo scheidet es überhaupt von der chirurgischen nahezu vollständig aus.

Es bleibt nunmehr übrig das komplizierte Magengeschwür; es stellt jene Fälle, bei welchen das Leben bedrohende Zwischenfälle sich einstellen. Als solche haben wir besonders hervorgehoben die Blutung, die Perforation, die Narbenstenose. Es lag also nahe, nur die genannten Komplikationen überhaupt in den Bereich einer chirurgischen Therapie zu ziehen und sich über die Berechtigung und Zweckmäßigkeit einer solchen je nach der Schwere des Falles klar zu werden.

Ich glaube, daß sich heute mit diesem therapeutischen Grundsatz weder Internist noch Chirurg einverstanden erklären wird. Er trägt zu wenig den anatomischen Tatsachen, den klinischen Formen und Verlaufseigentümlichkeiten des Leidens Rechnung!

Ebenso müssen wir einen Vergleich zwischen den Resultaten der inneren und der chirurgischen Behandlung als Richtschnur für unser Vorgehen als unwissenschaftlich und unbrauchbar ablehnen, da

es sich ja doch überhaupt um ein ganz anderes Material handelt, also für den Vergleich die logische Voraussetzung fehlt. Man muß doch bedenken, daß, abgesehen von akut auftretenden Komplikationen, die eventuell die ersten Erscheinungen des Bestehens eines Magengeschwüres darstellen, wir es doch fast immer mit Fällen zu tun haben, bei denen die interne Behandlung einen Mißerfolg aufzuweisen hatte. Es setzt sich demnach das Material des Chirurgen zum großen Teil aus den Mißerfolgen der internen Behandlung zusammen und ist als solches als ein ungleich schwereres zu bezeichnen.

Auf einige andere Gesichtspunkte kommen wir noch weiter unten zurück.

Trotzdem wir den angedeuteten Vergleich als Richtschnur für unser Handeln ablehnen, müssen wir doch aus anderen Gründen nach den Resultaten der inneren Behandlung fragen.

Vor allem ist zwischen den unmittelbaren und dauernden Erfolgen der internen Therapie zu scheiden. Erstere sind ungleich besser als letztere. Die außerordentlich günstigen Resultate, die *v. Leube* mit der Durchführung einer strikten Ulcuskur erzielte, sind wohl bekannt.

In 96% der Fälle wurden erfreuliche Resultate erzielt, indem entweder von vornherein dauernde Heilung erzielt wurde oder doch eine solche bei einem Rezidiv nach Wiederholung der Behandlung eintrat. 1·6% blieben ungeheilt; 2·4% gingen an ihrem Leiden zugrunde.

Allerdings darf man nicht verschweigen, daß die Zahlen *v. Leubes* in einem auffallenden Widerspruch zu den Resultaten anderer Vertreter der inneren Medizin stehen.

Speziell auch die Mortalität wird fast von allen viel höher angegeben, im Durchschnitt mit 10—15% (*Riegel*, *Welch* u. a.), während einzelne Autoren sie noch höher einschätzen (siehe unten).

Besonders wertvoll sind die Zusammenstellungen von *Warren* und *Schulz*, weil nicht nur die augenblicklichen, sondern auch die Fernresultate, besonders bei letzterem Autor, in möglichst weitgehender Weise berücksichtigt sind. Die Arbeit von *Schulz* ist ferner dadurch besonders wertvoll, daß nur durch Blutung und Schmerz sichergestellte Ulcusfälle zur Berechnung herangezogen worden sind. Bei 157 von 291 Fällen konnte Nachricht über das spätere Ergehen erhalten werden.

Warren ist in der Lage, in 125 von 187 Fällen die Dauererfolge feststellen zu können.

Die Ergebnisse dieser Nachforschungen sind folgende:

Warren findet rund 34% der Kranken dauernd frei von Beschwerden; 43% haben ein Rezidiv bekommen; in 10% stellte sich Pylorusstenose ein; in 10% erfolgte der Tod; in 3% Übergang in Carcinom.

Schulz findet in 53·5% dauernde völlige Heilung; in 23·5% erhebliche Besserung; in 15·4% keine Besserung; in 7·6% Tod.

Dabei ist zu bemerken, daß bei der Entlassung aus dem Krankenhause die Zahl der „Geheilten" eine größere war, als zur Zeit der Nachprüfung. Das Fazit dieser Zusammenstellungen (*Schulz*) ist, daß nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle ein dauernd guter Zustand erzielt wurde, in einem Viertel der Fälle eine Besserung, während *Warren* und *Schulz* 23%, also ein Viertel völliger Mißerfolge (Andauer der Beschwerden oder Tod) fanden.

Es ergibt sich daraus, daß es in einem relativ hohen Prozentsatze zur Wiederkehr der Ulcussymptome kommt, und in einem annähernd ebenso hohen die erwartete Heilwirkung überhaupt nicht eintritt oder der Tod an verschiedenen Komplikationen sich einstellt.

Bezüglich der Mortalität bemerken wir noch, daß seinerzeit *v. Mikulicz* annahm, daß die Gesamtmortalität an Ulcus ventriculi und seinen Folgen: Entkräftung, Durchbruch, Blutung, krebsige Umwandlung mit 20—30% einzuschätzen sei, und hierin von *Ponfick* unterstützt wurde, während in neuester Zeit ein äußerst erfahrener Autor gerade auf dem Gebiete des Magengeschwüres, *Mayo Robson*, dessen Erfahrungen sich auf 400 Magengeschwürsoperationen gründen, der Ansicht ist, daß ein Drittel aller innerlich behandelten Fälle von Magengeschwür schließlich der Krankheit oder einer ihrer vielen Komplikationen erliegt.

Wir wissen wohl, daß sich über die Gesamtmortalität am runden Magengeschwür nur außerordentlich schwer halbwegs verläßliche Zahlen aufstellen lassen. Die vorhin angeführten sollen nur soviel erweisen, daß auch ein nicht unerheblicher Teil des Gesamtmateriales an Komplikationen zugrunde geht und daß die minimale Mortalitätsziffer, die z. B. *v. Leube* gefunden hat, doch wahrscheinlich nicht der Wirklichkeit entspricht.

Leider erfahren wir aus den angeführten Mitteilungen nichts über den mutmaßlichen Sitz der Geschwüre, die jeweilig vermutete Form derselben, die Dauer des Leidens usw.

Ganz allgemein betrachtet kommt die chirurgische Behandlung überhaupt in Erwägung:

1. bei jenen Fällen, welche Komplikationen aufweisen und
2. bei jenen, welche einer sachgemäßen, genügend lange Zeit durchgeführten inneren Behandlung trotzen, das Stadium des chronischen Magenulcus darstellen oder trotz aller Behandlung hartnäckig rezidivieren.

Ad 1. Eine chirurgische Behandlung erscheint uns gerechtfertigt und angezeigt:

a) Bei gewissen Formen der Blutung, und zwar bei sich öfter wiederholenden, bei der Einzelattacke das Leben nicht ernstlich bedrohenden;

b) bei Perforation in die freie Bauchhöhle oder Ausbildung intraperitonealer abgesackter Abscesse, Durchbrüche gegen die benachbarten serösen Körperhöhlen;

c) bei durch einen Schrumpfungs- und Vernarbungsprozeß am Ulcus zustande kommender Stenosierung am Pylorus oder Magenkörper (Sanduhrmagen);

d) bei Bildung eines Ulcus callosum, eines Ulcustumors mit Penetration des Geschwüres gegen Nachbarorgane, Durchbrüchen in dieselben (Fistula gastrocolica), ausgedehnter Perigastritis und Fixierung des Magens (schmerzhafte Adhäsionen) an seiner Umgebung mit schwerer Schädigung seiner motorischen Funktionen;

e) bei gegründetem Verdacht auf Umwandlung des Ulcus rotundum in Carcinom.

Ad 2. Hierher gehören Fälle, in denen trotz regelrechter Behandlung Stauung des Mageninhaltes infolge eines Krampfzustandes des Pylorus und regelmäßig sich wiederholendes Erbrechen, heftige, andauernde Schmerzen, zum mindesten bei jeder Nahrungsaufnahme und Dyspepsie den Kranken in seinem Allgemeinbefinden schwer schädigen (Abmagerung und Inanition)

und das Leiden als ein progredientes und bedenkliches erscheinen lassen. Auch von interner Seite (*v. Leube*, *Minkowski*) wird diese Indikation (von ersterem allerdings nur als relative) anerkannt.

Endlich halten wir eine chirurgische Therapie für aussichtsvoll und angezeigt, wenn es trotz innerer Behandlung fortwährend zu Rezidiven kommt. Gerade mit Rücksicht auf diese Fälle hat der Chirurg begreiflicherweise den Wunsch, die Kranken, die er operieren soll, nicht allzu spät, nicht zu sehr geschwächt, entkräftet, zugewiesen zu bekommen.

Aus den vorstehend gekennzeichneten **Indikationen** für die Grenzen interner und chirurgischer Behandlung geht zur Genüge hervor, daß wir der Ansicht sind, daß das unkomplizierte Magengeschwür zunächst in die ausschließliche Behandlung des Internisten gehört, und sind wir mit *Krönlein* der Ansicht, daß eine prinzipielle Frühoperation des einfachen Ulcus rotundum nicht zu rechtfertigen ist.

Andrerseits stellen sie eine etwas präzisere Fassung der Anzeigen für die Wahl der chirurgischen Behandlung beim Magengeschwür dar, als sie *v. Mikulicz* im Jahre 1897 gegeben hat, der sie für angebracht hielt, wenn

1. Erscheinungen auftreten, die das Leben des Kranken direkt oder indirekt bedrohen (häufige Blutungen, zunehmende Abmagerung, beginnende eiterige Perigastritis, Verdacht auf Carcinom);

2. wenn eine konsequente, eventuell wiederholte kurmäßige innere Behandlung keinen oder nur kurz dauernden Erfolg gibt und der Kranke somit durch schwere Störungen: Schmerzen, Erbrechen, Dyspepsie in der Arbeitsfähigkeit oder im Lebensgenuß schwer beeinträchtigt ist. Die äußeren Lebensverhältnisse des Kranken können hier unter Umständen mitbestimmen.

Es ist selbstverständlich auch in unserer Fassung der subjektiven Auffassung des einzelnen Falles der persönlichen Erfahrung und dem Können des behandelnden Arztes noch ein weiter Spielraum gelassen.

Gerade auf diesem Grenzgebiete der inneren Medizin und Chirurgie bedürfen die Vertreter der beiden Disziplinen noch gar mancher gemeinsamer Arbeit und andauernder gegenseitiger Unterstützung.

Wir können keinesfalls *Sahli* beistimmen, wenn er meint, „daß es wohl kein therapeutisches Kapitel gibt, welches für den wirklich Kundigen in praktischer Beziehung klarer und abgeschlossener ist als dasjenige der Therapie des Magengeschwüres". *Krönlein* hat zu diesem Ausspruch mit Recht bemerkt, daß eine entgegengesetzte Ansicht der Wahrheit näher kommen dürfte. Auch wir glauben, daß wir in der Behandlung des Magengeschwüres noch viel, sehr viel zu lernen haben.

Damit verlassen wir die Grenzgebietfragen und wenden uns zu der für den Praktiker besonders wichtigen Wahl der Operationsmethode bei bestimmten Formen und Komplikationen des runden Magengeschwüres.

Der Übersichtlichkeit halber bleiben wir bei der vorhin gewählten Reihenfolge der Komplikationen und der Operation bedürftigen Ulcusgattungen.

Die **Blutung:** Die Mehrzahl der Chirurgen (*v. Mikulicz-Kausch*, *Krönlein*, *v. Eiselsberg*) steht heute auf dem Standpunkte, den gewichtige Vertreter der inneren Medizin (*v. Leube*) schon vor Jahren ausgesprochen haben, daß bei einmaliger profuser Blutung besser nicht zu

operieren sei. Es wird mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß nur ein sehr kleiner Teil der Fälle einer einmaligen copiösen Blutung erliegt. Die Hämorrhagie steht in 93—97% der Fälle bei innerer Behandlung *(Mayo Robson)*. Allerdings sind bei weiterer Wiederholung dieser massenhaften Blutungen die Kräfte des Kranken so erschöpft, daß nunmehr die Aussichten für einen Eingriff als ganz schlecht bezeichnet werden müssen.

Von operativen Eingriffen gegen die Blutung kommen in Betracht:

A. Direkt blutstillende Methoden;

1. Die Excision oder Resektion des Geschwüres, selbstverständlich der verläßlichste, der beste Weg, der aber zur Voraussetzung hat, daß man ganz gesunde Schnittflächen in der Magenwand setzt, also das Geschwür reichlich im Gesunden herausschneidet (*Mikulicz, Roux, Moynihan, Schnitzler, Petersen* u. a.).

2. Die Ligatur, die Umstechung, die Kauterisation *(Armstrong, Mikulicz, Roux)* der blutenden Gefäße, die weit ausgreifende Umstechung oder Umnähung des Geschwüres und endlich die Unterbindung der zuführenden Magengefäße in der Kontinuität *(Witzel)*.

B. Indirekte Methoden:

3. Die Behandlung der Stauung im Magen, Verminderung der Hyperacidität und Besserung der Abflußverhältnisse durch eine Gastroenterostomie *(Petersen)*; man kann sie mit einer Jejunostomie verbinden *(Bunge, Maragliano)*.

4. Die Ausschaltung des Magens durch die Jejunostomie *(v. Eiselsberg, Bunge)*.

Das Fazit aus den bisher vorliegenden Erfahrungen über diese verschiedenen Eingriffe lautet: die Excision und Resektion des Ulcus sind auch für durch eine einmalige sehr große Blutung geschwächte Kranke meist ein zu großer Eingriff und daher als bedenklich zu unterlassen.

Nur unter besonders günstigen Umständen wird sich durch die Excision eines gut zugänglichen Geschwüres mit geringen Veränderungen in seiner Umgebung die Blutstillung relativ ungefährlich erzielen lassen.

Die lokale Blutstillung durch Ligatur, Umstechung stößt auf Schwierigkeiten, welche durch die schwere Zugänglichkeit, die brüchige Beschaffenheit der Gefäße und des Geschwürsgrundes gegeben sind. Sämtliche direkten Methoden kranken aber außerdem an dem Übel, daß die Auffindung des blutenden Geschwüres gelegentlich die größten Schwierigkeiten machen kann, einer Gastrotomie bedarf (siehe Technik der Excision und Resektion, Explorativschnitt), ja bei elendem allgemeinen Zustande des Kranken überhaupt mißlingen kann.

Es sind also die Versuche zu einer direkten Blutstillung wegen der Größe des Eingriffes gefährlich und in ihrem Erfolge aus dem letztangeführten Grunde nicht absolut sicher!

Die indirekten Maßnahmen, die Gastroenterostomie und Jejunostomie, sind natürlich in ihrem blutstillenden Effekt noch viel unsicherer. Die „Entlastung" des Magens wirkt günstig, doch ist nach beiden Arten derselben Fortbestehen der Blutung gesehen worden (*Garré, Stich, Schüssler, Maragliano* u. a.).

Es ist also das Risiko des Zuwartens bei lebensgefährlichen Blutungen geringer, als das der Operation *(Krönlein)*.

Ganz anders bei den sich öfter wiederholenden kleineren Blutungen.

Jedenfalls aber möchte ich betonen, daß unserer Ansicht nach das Überstehen einer einmaligen großen und gefahrdrohenden Blutung, selbst wenn sich eine auffallende Besserung der Ulcussymptome nach derselben zeigen sollte (*v. Leube, Minkowski*), auf jeden Fall zu einer operativen Behandlung des Ulcus zu günstigem Zeitpunkt auffordern soll. Bei einer solchen sind besonders die Excisions- und Resektionsmethoden zu berücksichtigen.

Viel geringer sind die Differenzen in der Frage der Behandlung der chronisch rezidivierenden Blutungen.

Es wird allseitig zugegeben, daß dieselben die chirurgische Behandlung direkt fordern.

Über die Art dieses Eingriffes haben wir nur wenig zu bemerken. Auch hier wurden Versuche gemacht, das Geschwür durch Excision oder Resektion zu beseitigen, dasselbe zu kauterisieren.

Dieselben treten an Zahl völlig zurück gegen die „entlastenden“ Operationen.

Die Gastroenterostomie stellt ja auch heute noch, wie wir später des genaueren noch hören werden, wenn man die Zahlenverhältnisse berücksichtigt, eigentlich die Operation bei Magengeschwür dar. In der weitaus größten Zahl der Fälle finden wir daher das chronisch blutende Ulcus durch die Magendarmvereinigung behandelt und nur einen viel kleineren Teil der Fälle durch Pyloroplastik oder Jejunostomie in Angriff genommen. Auch hier ist wieder die gleichzeitige Anlegung einer Gastroenterostomie und Jejunostomie empfohlen (siehe oben).

Auch von den Erfolgen dieser Behandlungsmethode hören wir noch.

Ulcusperforation.

Der Geschwürsdurchbruch wird beim weiblichen Geschlechte etwas öfter beobachtet als beim männlichen.

Frauen erleiden eine Perforation am häufigsten zwischen dem 16. und 30., Männer zwischen 40 und 50 Jahren. Nicht selten wird ein Trauma für das unmittelbare Zustandekommen des Durchbruchs beschuldigt, anstrengende Arbeit, schweres Heben, Tanzen, Pressen beim Stuhlgang, starke Hustenstöße usw.

Nach *Garré* und *Brunner* haben 90% aller durchgebrochenen Magengeschwüre eine auf Magenerkrankung hinweisende Anamnese. Sichere Anzeichen für die drohende Ruptur haben wir leider nicht, doch gibt es zweifellos Fälle, in denen eine starke Vermehrung vorher schon vorhandener Beschwerden auf das drohende Ereignis hinweist. Ist die Sachlage ungewiß, so ist von der Verabreichung von Opium und Morphium eine gefährliche Verschleierung des Krankheitsbildes zu gewärtigen, die zu verschiedenen Malen schon den operativen Eingriff um wertvolle Stunden verschoben hat.

Ein wichtiges Symptom der vollendeten Perforation ist der sehr erhebliche, oftmals zum Shock führende, ganz plötzlich auftretende Initialschmerz. Er wird in der großen Mehrzahl der Fälle in die Magengegend verlegt. Daselbst ist auch der stärkste Druckschmerz nachzuweisen. Die Bedeutung irradiierter Schmerzen (Schulterblatt, Rücken), sowie infolge von Ausbreitung des peritonealen Entzündungsvorganges (Unterbauchgegend) ist nicht allzu hoch einzuschätzen. Das wichtigste Zeichen ist die Spannung der Bauchmuskulatur. Das Abdomen ist gewöhnlich in den ersten Stunden nach erfolgter Perforation bretthart gespannt und kahnförmig eingezogen, besonders bei Männern mit starker Bauchdeckenmuskulatur; erst nach 10–12 Stunden kommt es zu einer beträchtlicheren Auftreibung des Leibes. In der Umgebung des Magens lassen sich zuweilen peritoneale Reibegeräusche feststellen. Das Fehlen der Leberdämpfung ist nicht konstant. Bei Adhäsionsfixierung der Leber, sowie bei Durchbruch von Geschwüren an der Hinterwand in die Bursa omentalis ist dies ja völlig erklärt.

Auf Temperatur und Puls darf, wie überhaupt bei der Peritonitis, nicht zu großes Gewicht gelegt werden.

Erbrechen ist etwa in einem Drittel der Fälle vorhanden.

Differentialdiagnostisch kommen vor allem Appendix- und Gallenblasenperforation, akute Pankreatitis und Darmverschluß in Frage. Auch Stenokardie, Pleuritis und Pneumonie können gelegentlich für Stunden ähnliche Krankheitsbilder erzeugen.

Über die Lage der Perforation geben uns verschiedene große Zahlenreihen genügenden Aufschluß. Alle Autoren (*v. Leube*, *Brentano*, *v. Mikulicz*, *Brinton*) geben an, daß sie in ca. 70—80% der Fälle an der Vorderwand des Magens liegt. Dem gegenüber wird die Häufigkeit des Vorkommens an der Hinterwand mit ca. 10, an der kleinen Kurve mit 20% angegeben (*Brinton*). Etwas häufiger liegt die Durchbruchsstelle mehr gegen die Cardia, als gegen den pylorischen Teil des Magens. Die Größe der Durchbruchsstelle wechselt ungemein; sie schwankt zwischen Stecknadelkopf- und Zweimarkstückgröße.

Es ist praktisch nicht unwichtig, daß in einem allerdings nicht großen Teile der Fälle noch gleichzeitig ein zweites Geschwür perforiert. Gerade dieses kann dem ersten vis-à-vis, also an der schwerer zugänglichen Hinterwand liegen. Das Vorkommnis von gleichzeitigen anderen, jedoch nicht perforierten Geschwüren ist ebenfalls von verschiedenen Beobachtern gesehen (*Körte*, *Brunner* u. a.). Für das Wesen der nach dem Durchbruch entstehenden Peritonitis sind von Bedeutung die Menge und Beschaffenheit seines Inhaltes (Konsistenz, Infektiosität), die Lage und Größe der Perforation, sowie die Körperhaltung des Kranken (*Lennander*). Je höher der Salzsäuregehalt des austretenden Mageninhaltes, desto weniger infektiös ist seine Wirkung (*Brunner*). Das zuerst geruchlose Gasflüssigkeitsgemisch wird nach einiger Zeit übelriechend, trübt sich und nimmt alle Eigenschaften eines eiterigen peritonealen Exsudates an. Die Peritonitis kann sich schon innerhalb sehr kurzer Zeit (wenige Stunden, *Noetzel*) entwickeln; andere (*Brunner*, *Groß*) halten für das Zustandekommen derselben einen längeren Zeitraum für erforderlich.

Auch die Verbreitungsweise der eitrigen Bauchfellentzündung ist für die Therapie nicht ohne Belang. Das gasgeblähte Colon transversum bildet gleichsam ein Diaphragma, das gelegentlich im Verein mit dem großen Netz die Ausbreitung des entzündlichen Prozesses verzögern oder in bestimmter Richtung beeinflussen kann. Bei an der Hinterwand durchbrechenden Geschwüren entwickelt sich die Infektion zuerst in der Bursa omentalis. Bei horizontaler Lage soll sich der Infekt zuerst gegen die subphrenischen Räume ausbreiten (*Gerulanos*); bei freier Perforation in die Bauchhöhle ist jedenfalls das kleine Becken derjenige Ort, an dem sich am raschesten größere Exsudatmassen ansammeln. Es ist das eine Erfahrungstatsache, die wir bei sämtlichen Formen von peritonealer Infektion erheben können.

Auf die Bedeutung dieser Exsudatansammlungen im Douglas haben besonders *Noetzel* und eine Reihe amerikanischer Chirurgen (siehe unten) aufmerksam gemacht.

In der Frage der Therapie stimmen Chirurgen und Internisten bei dieser Komplikation des Magengeschwüres vollständig überein.

Der allseitig vertretene Standpunkt ist der einer Empfehlung möglichst frühzeitiger Operation. Daran ändern auch nicht die gelegentlichen Beobachtungen von Spontanheilungen bei nicht operierten Fällen. Völlige Leere des Magens (*Boas*), reichlich vorhandene Adhäsionen mögen solch unerwartet günstigen Ausgang erklären. Spontanheilungen beobachten wir

gelegentlich bei allen Gattungen von Peritonitis; es können ja einmal die Verhältnisse für die Entstehung abgesackter Abszesse, eventuell mit späterem Durchbruch in den Magendarmkanal günstige sein. Jedenfalls ist eine Spontanheilung als ein ganz besonderer Glücksfall aufzufassen und darf mit demselben absolut nicht gerechnet werden! Bei Cyanose, kalten Extremitäten und sehr hohem oder ganz unregelmäßigem Puls soll man einen operativen Eingriff wegen der vollständigen Aussichtslosigkeit jedoch ablehnen.

Je früher die Operation vorgenommen wird, um so günstiger sind die Aussichten auf Erfolg! Jede Stunde ist kostbar. Mit jeder verstrichenen sinken die Chancen der Heilung.

Ungefähr 50% der wegen Geschwürsperforation operierten Kranken kommen mit dem Leben durch *(Brunner)*. *Haim* 62%, *Goldstücker* 56% (berechnet aus 411 Fällen).

Wie maßgebend der Zeitpunkt der Operation für den Erfolg ist, erhellt daraus, daß bei Operation innerhalb der ersten 12 Stunden 71% Heilungen erzielt werden konnten, während der Eingriff nach Ablauf dieser Frist bloß mehr in 46% von Erfolg gekrönt war *(Goldstücker)*. Andere Beobachter haben sogar bis 75 und 80% Heilungen innerhalb der ersten 12 Stunden festgestellt.

Einige Fälle kommen auch noch zur Heilung, wenn sehr spät operiert wird. Es sind das offenbar jene, bei welchen die Virulenz der Mikroorganismen von Anbeginn eine geringe war, sich Abkapselungsvorgänge entwickeln konnten.

Eine weitere Frage ist noch, ob man während des ersten Shocks operieren oder denselben abwarten soll. Derselbe ist innerhalb der ersten paar Stunden abgeklungen *(Noetzel)*. Was wir später zu sehen bekommen, ist Kollaps infolge der sich rapid ausbreitenden peritonealen Infektion und Resorption von Giftstoffen; da kann möglichst frühzeitige Operation nur nützen, Zuwarten nur schaden.

Allgemeine Narkose läßt sich meist nicht umgehen. Ein kleiner Teil der Fälle ist unter Lokalanästhesie operiert worden. Wir empfehlen, in möglichst leichter Äthernarkose nach vorheriger Morphiumdarreichung zu operieren.

Zur Eröffnung der Bauchhöhle empfiehlt sich am meisten der Medianschnitt, in dem Falle angemessener Ausdehnung.

Der Eingriff soll möglichst schonend sein, in der tunlichst kurzen Zeit beendet sein. Die Forderung, prinzipiell auch die Hinterwand des Magens wegen der Möglichkeit einer zweiten Perforation zur Ansicht zu bringen, geht angesichts des oft schlechten Allgemeinbefindens entschieden zu weit.

Der eigentliche Eingriff besteht nun:

1. im Verschluß des durchgebrochenen Geschwüres,
2. in der Reinigung der Bauchhöhle von den in sie eingedrungenen fremden und Exsudatmassen und
3. eventuell in der Drainage der schwer infizierten Bauchhöhle.

Zur Versorgung des Ulcus stehen uns:

1. die einfache Naht des Geschwüres,
2. die Excision mit nachfolgender Vernähung,
3. die Versenkungsnaht in eine peritoneale Falte (Übernähung),

4. die Deckung mit Netz,
5. die Tamponade und
6. die Annähung der Perforationsstelle an die vordere Bauchwand (Gastrostomie) zur Verfügung.

Die beste Art der Versorgung ist wohl unzweifelhaft die Excision des Geschwüres mit nachfolgender Naht. Sie schützt vor einer ganzen Reihe später drohender Komplikationen (*Brunner, Noetzel, Moynihan* u. a.).

Leider läßt sie sich natürlich nicht immer ausführen. Die Möglichkeit ihrer Ausführung hängt sehr von der Lage des Ulcus, der Beschaffenheit desselben und dem Allgemeinbefinden des Kranken ab. Hoch oben an der kleinen Kurvatur kann sie außerordentliche Schwierigkeiten machen.

Die von mancher Seite stets gleichzeitig mit der Ulcusexcision auszuführende Gastroenterostomie (siehe unten) dürfte sich unserer Ansicht nach bei einem Eingriff wegen Geschwürsperforation und gleichzeitiger Peritonitis nicht oder nur ausnahmsweise empfehlen.

Die Übernähung und plastische Deckung des Loches mit Netz hat sich schon zu wiederholten Malen bewährt (*Küster*, *Braun* u. a.); die Tamponade stellt natürlich nur einen Notbehelf für ganz schwierige Fälle, bei denen wegen des Allgemeinzustandes oder der Lage der Durchbruchsstelle Excision und Naht ausgeschlossen sind, dar. Sie war indessen in einer nicht ganz kleinen Zahl von Fällen — oft ganz wider Erwarten — von Erfolg begleitet. Die Benützung der Perforationsstelle zur Anlegung einer Gastrostomie ist von *Braun*, *Häberlein*, *Lennander*, *Hochenegg-Lorenz* u. v. a. verwendet worden; von letzteren wurde das Drainrohr direkt in das Duodenum geführt und dadurch eine frühzeitige Ernährung ermöglicht; wir halten dieses Vorgehen bei Geschwüren an der Vorderwand des Magens und schlechtem Allgemeinbefinden für das aussichtsreichste und zweckmäßigste.

Der vollständigen Ausschaltung des Magens dient die gleichfalls gerade für die Geschwürsperforation empfohlene Jejunostomie. Sie stellt einen viel kleineren Eingriff dar als die Gastroenterostomie und hat sich zu verschiedenen Malen gut bewährt (*Clairmont* und *Ranzi, Fedor Krause* u. a.).

Was die Reinigung der Peritonealhöhle von ihrem abnormen Inhalt sowie die Entfernung der gebildeten Exsudatmassen anlangt, stehen sich zwei Verfahren gegenüber: die Ausspülung mit sehr reichlichen Mengen warmer physiologischer Kochsalzlösung und das trockene Austupfen. Auswischen der krankhaften Inhaltsmassen. Die Stimmung für das „feuchte" Verfahren zählt zur Zeit mehr Anhänger. Dagegen macht sich Empfehlung des Schließens der Bauchhöhle bei peritonealer Infektion an Stelle der früher geübten, möglichst breiten Offenhaltung des Laparotomieschnittes mit reichlicher Tamponade geltend, und empfehlen insbesondere amerikanische Chirurgen, die Bauchhöhle ganz durch die Naht zu schließen und bloß von einer knapp oberhalb der Symphyse gelegenen Incision Drainröhren bis auf den Grund des kleinen Beckens zu führen.

Die Drainage des kleinen Beckens wird ja auch bei uns in den letzten Jahren immer häufiger in ähnlicher Weise geübt oder, um den Abfluß an tiefster Stelle zu sichern, gegen das Rectum oder pararectal durchgeführt. Auf die spezielle Art der Ausführung derselben (2 seitliche Öffnungen in der Unterbauchgegend zum Einführen des Drains) dürfte das Hauptgewicht nicht zu legen sein.

Die Nachbehandlung hat eine Menge wichtiger Aufgaben zu erfüllen.

Vor allem hat sie die Aufgabe, die gesunkenen Kräfte des Patienten zu heben und den kolossalen Flüssigkeitsverlust zu ersetzen. Am besten wird man beiden Forderungen durch intravenöse, subcutane und besonders protrahierte rectale Applikation von physiologischer Kochsalzlösung gerecht.

Subcutane oder intravenöse Anwendung von Digalen entfaltet oft eine günstige Wirkung auf das Herz; ebenso ist Strophantin zu empfehlen.

Über den Wert der intravenösen Adrenalininjektion zur Erhöhung des Blutdruckes sind die Ansichten geteilt. Wir haben nicht viel Erfolg von dem Verfahren gesehen. Nahrungsaufnahme per os ist natürlich in den ersten Tagen nicht sehr zu empfehlen. Gerade in diesem Punkte leisten die Gastrostomie mit in den Zwölffingerdarm eingeführtem Schlauch sowie die Jejunostomie Ausgezeichnetes.

Die halbsitzende Lage halten wir für alle Peritonitisformen für günstig *(Fowler)*. Von der Anregung der Peristaltik durch Physostigmininjektionen sowie durch Mikroklysmen mit Glycerinwasser āā machen wir viel Gebrauch.

Lungenkomplikationen, Pleuritis, Pneumonie, ferner subphrenische und Douglasabscesse, Adhäsionsileus verursachen uns oft noch schwere Sorgen und verlangen neue operative Eingriffe, wenn wir unsere Kranken schon der so ernsten Gefahr der Geschwürsperforation entronnen glaubten.

Doch ist bei allen nach Überstehen einer Peritonitis notwendigen größeren Eingriffen die größte Vorsicht am Platze. Andauernd hohe Pulszahlen bei sonst gutem Allgemeinbefinden verraten uns eine zum mindesten noch nicht überwundene Schädigung des Herzmuskels. Eine zweite Narkose ist daher als höchst bedenklich zu bezeichnen. Nachoperationen (Verschluß von Darmfisteln, Gastroenterostomie) verschiebe man lieber auf einen späteren Zeitpunkt, bis sich der Herzmuskel wieder erholt hat.

Narbenstenosen.

Sämtliche oben geschilderten Eingriffe können gelegentlich bei der narbigen Pylorusstenose oder dem Sanduhrmagen in Betracht kommen. Am seltensten wohl die Gastrostomie und die Jejunostomie. Doch kann es sich bei schwersten Inanitionszuständen empfehlen, von diesen Verfahren Gebrauch zu machen.

Manchen Patienten können wir, da sie vollständig ausgehungert und ausgetrocknet sind, tatsächlich keinen irgendwie größeren Eingriff, als eine der beiden erwähnten Fistelbildungen zumuten; dieselbe wird unter Lokalanästhesie ausgeführt.

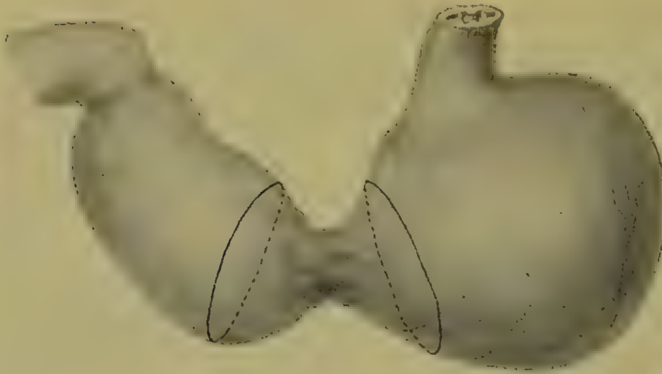
Ich erinnere mich eines Falles, in dem die Stenose zwischen Pylorus- und Kardiamagen so eng war, daß überhaupt keine Nahrungsaufnahme in den Darmkanal erfolgte. Ich gab die ausdrückliche Weisung, sich unbedingt mit einer Jejunostomie zu begnügen; einer meiner Assistenten wollte jedoch noch den Versuch einer Gastroanastomose machen. Die Kranke war für diesen Eingriff und die damit verbundene Narkose zu schwach und erlag ihm.

Gerade für solche Fälle von Sanduhrmagen empfiehlt sich mehr die Anlegung einer *Witzel*schen Schrägfistel am Pylorusmagen, durch welche man ein sofortiger Nahrungszufuhr dienendes Gummirohr ins Duodenum führen kann.

Von direkten Eingriffen an der Stenose kommen in Betracht die Pyloroplastik und Gastroplastik, sowie die Resektion der verengten Stelle.

Ersterer Eingriff, obwohl in einer ganzen Zahl von Fällen mit Erfolg ausgeführt, hat doch zahlreiche und gewichtige Bedenken gegen sich. Vor allem handelt es sich häufig genug um abnormale Verhältnisse in der Magenwand, sowohl an der Serosa, die narbig, adhäsionsbedeckt und ihrer normalen Verklebungsfähigkeit verlustig gegangen sein kann, als an der Muskularis, die entweder hypertrophisch oder aber durch eine reichliche Bindegewebsbildung verdickt ist. Auch die Schleimhaut kann endlich narbig verändert sein, oder — das ist keineswegs selten bei der Pyloroplastik gefunden worden — das Geschwür, das die Verengerung bedingt hatte, ist noch offen. Unter solchen Umständen empfiehlt es sich nicht, eine plastische Erweiterung herbeizuführen, da einerseits

Fig. 50.



Quere Resection bei ulcerösem Sanduhrmagen.

Fig. 51.



Ulceröser Sanduhrmagen. Quere Resection, Heilung.

die Starre der Wandung der queren spannungslosen Vereinigung nicht günstig ist und die Serosa sich nicht in gewünschter Weise verziehen läßt und andrerseits der nicht ausgeheilte Vorgang in der Schleimhaut eine sekundäre Verengerung bedingen kann. Solche Beobachtungen liegen ja

auch in der Tat in genügender Zahl vor. Beinahe in noch höherem Maße, besonders von der Pyloroplastik gilt dies von der Gastroplastik, bei der wir so gut wie immer in einem schwer narbig veränderten Gebiet operieren.

Von der zirkulären Resektion des verengten Pylorus, von der queren Resektion des Sanduhrmagens sprechen wir noch, bei dem für alle Formen des Magengeschwürs geltenden Vergleich zwischen den „entlastenden" oder „umgehenden" und den „radikalen", das erkrankte Gebiet eliminierenden Eingriffen.

Dasselbe gilt von der Gastroenterostomie und der Gastroduodenostomie, den beiden Hauptvertreterinnen der indirekten Operationsmethoden bei Narbenstenosen am Magen.

Doch bemerken wir schon hier, daß wir gerade für die sicher narbige Pylorusstenose unter der Voraussetzung der erfolgten Ausheilung des Ulcus sowie Mangels an Verdachtsgründen gegen eine Carcinomentwicklung auf Grund desselben gegen die Umgehung der verengten Stelle durch die Gastroenterostomie oder Magenduodenalfistel keinen Einwand erheben können.

Fig. 52.



Einblick in den engen Stenosentrichter bei Präparat von Fig. 50. *a* stellt das noch offene Ulcus dar.

Es ist auch ohne weiteres zugegeben, daß die Gastroenterostomie bei dieser Lage der Dinge einen so zu sagen „typischen", den naheliegendsten Eingriff darstellt, der sich in seiner segensreichen Wirkung schon ungezählte Male erprobt hat, technisch viel leichter und im ganzen wesentlich ungefährlicher ist, als die Resektion. Diese Vorzüge werden trotz des Vorhandenseins mancher Nachteile dieser Behandlungsart auch in Zukunft einen hervorragenden Platz in der Behandlung gutartiger Magenerkrankungen sichern.

Beim ulcerösen Sanduhrmagen bevorzüge ich jedoch die quere Resektion unbedingt (Fig. 50, 51 u. 52).

Callöses Geschwür und Ulcustumor, nicht heilende und recidivierende Ulcusformen.

Jene Geschwüre, welche durch callöse Beschaffenheit ihrer Ränder, durch Bildung eines Ulcustumors (penetrierende) und durch schwere Perigastritis ausgezeichnet sind, können gemeinsam mit jenen besprochen werden, welche entweder einer genügend lange fortgesetzten inneren Behandlung trotzen oder ungeachtet einer solchen mit der größten Hartnäckigkeit rezidivieren.

Es sind das, wenn ich mich so ausdrücken darf, gleichfalls „komplizierte" Geschwüre, nur liegt die Abweichung vom Typus des Ulcus simplex diesmal nicht so sehr im Auftreten augenblicklich und unmittelbar das Leben bedrohender Erscheinungen, sondern in der langen Dauer, den

unaufhörlichen Schmerzen, der ganz allmählich durch kleine Blutverluste, durch ungenügende Ausnützung oder Erbrechen der aufgenommenen Nahrung und Dyspepsie erfolgenden Reduzierung des Allgemeinbefindens. Es sind das Fälle, in denen sich allmählich eine Art von „Ulkuscachexie“ entwickelt, selbst wenn keine der vorhin besprochenen klassischen Komplikationen irgendwie in den Vordergrund treten sollte.

Es handelt sich da um Geschwürsformen, bei denen bis vor kurzem relativ selten operiert worden ist. Daher erklärt es sich auch, daß Behandlungsmethoden, die bei der bereits eingetretenen narbigen Verengerung des Magens bei Geschwüren der pylorischen oder präpylorischen Region Ausgezeichnetes geleistet hatten, nicht mehr allseitig befriedigten, als sie generelle therapeutische Eingriffe bei **allen** Ulcusformen werden sollten.

Dies führt uns zu einer Gegenüberstellung und genaueren Präzisierung des Anwendungsgebietes von Gastroenterostomie, Excision bzw. Resektion des Geschwüres.

Excision und Resektion wurden bei Magengegeschwür bis vor relativ kurzer Zeit — von einzelnen Ausnahmen abgesehen — eigentlich nur dann verwendet, wenn dasselbe bei erfolgtem Durchbruch ausgeschnitten wurde, oder wenn man bei der wegen Erscheinung der Pylorusstenose gemachten Laparotomie eine krebsverdächtige Geschwulst fand. Im übrigen aber war die Gastroenterostomie, wie schon an anderer Stelle gesagt, die Operation des Magengeschwüres, und sie ist es noch heute!

Vor allem waren es nur die callösen und tumorbildenden Formen, für welche man, offenbar auf Grund ungünstiger Erfahrungen, die Heilwirkung der Gastroenterostomie bezweifelte und an deren Stelle die Ausschneidung des Geschwüres setzte (*Hofmeister, Schwarz, Brenner* u. a.). Es ist eine Pflicht der Gerechtigkeit, hervorzuheben, daß *Rydygier* schon ganz im Beginn der neu aufblühenden Ära der Magenresektion diesen Eingriff gerade für das Ulcus besonders warm empfohlen hatte, wie ja auch *Gussenbauer* gelegentlich seiner die menschliche Magenchirurgie fundierenden experimentellen Vorarbeiten schon die Bedeutung der Pylorusresektion für die Narbenstenose voraus erblickte. —

Es war aber nicht nur die ungenügende Heilwirkung für gewisse Geschwürsformen, welche man der Gastroenterostomie zum Vorwurf machte, sondern auch trübe Erfahrungen, welche dahin gingen, daß trotz gut angelegter und funktionierender Magendarmfistel das Leben bedrohende oder vernichtende Blutungen aus dem im Magen zurückbleibenden Geschwüre entstanden oder dasselbe ganz unerwartet perforierte. Es mehrten sich endlich die Beobachtungen, in denen der für eine narbige Verhärtung gehaltene und durch Gastroenterostomie umgangene Tumor sich doch im weiteren Verlaufe als Carcinom herausstellte, also zu einer Zeit palliativ behandelt worden war, da er hätte vielleicht radikal entfernt werden können (*Ssapeshko* u. a.).

Verweilen wir erst ganz kurz bei den callösen und tumorbildenden Formen. Es ist *Hofmeisters* Verdienst, auf die unter jahrelangen Magenbeschwerden sich langsam entwickelnden Tumoren in der Regio epigastrica mit ihren häufigen, besonders an die Nahrungsaufnahme gebundenen Schmerzen und die sie begleitende Gewichts- und Kräfteabnahme klar hingewiesen und für ihre Behandlung die Resektion empfohlen zu haben. Die erst spärliche Zahl der Beobachtungen mehrte sich bald, und unterscheidet

Schwarz drei Arten dieser penetrierenden Ulcera, die Magenbauchwand-, Magenleber-, Magenpankreas-Geschwüre. *Brenners* Bezeichnung callös-penetrierend trifft das klinische Bild vielleicht noch besser. Durch die Chirurgen wurden nun diese tumorbildenden Formen in vivo genauer kennen gelernt, während sie von erfahrenen Internisten (*Niemeyer*, später von *Gerhardt*) auf das genaueste nach Beobachtungen auf dem Sektionstische geschildert worden waren. —

Niemeyer und *Hauser* wiesen auf die ungünstigen Heilungsverhältnisse solcher Geschwüre hin. Eine solche kann erfolgen, auch wenn der Magen schon mit seinen Nachbarorganen verwachsen ist: besonders schlecht sind die Aussichten, wenn der Geschwürsgrund durch ein Nachbarorgan gebildet wird. Für sehr ausgedehnte und tiefgehende Ulcera, die auch die ganze Dicke der Muskularis durchsetzen, bei denen die Schleimhaut narbig unter die Muskularis hineingezogen ist, glaubt *Hauser*, eine spontane Ausheilung für unmöglich halten zu sollen. Auf die Veränderungen in Magenwand und Gefäßen, die wir für die Tenacität besonders wichtig halten, haben wir schon ober verwiesen. Die Schmerzen sind teils durch die entzündlichen Adhäsionen und Infiltrate, teils durch das Verhalten des Geschwürsgrundes gegen die corrodierende Wirkung des Magensaftes zu erklären.

In den nun sich weiter mehrenden Mitteilungen über Excision und Resektion solcher Geschwüre finden sich häufig Bemerkungen über die Unwirksamkeit der Gastroenterostomie. *Hirschfeld (Gersuny), Wickerhauser-Cackovic, Löbker, Körte, Riedel, Maydl-Jedliczka, Hinterstoisser, Ali Krogius, Payr* u. a. haben solche Eingriffe ausgeführt und teilen — zumeist empfehlend — ihre Erfahrungen bei denselben mit.

Wir finden auch die wiederholte Angabe, daß das Bestehenbleiben der Schmerzen oder Auftreten von neuen Ulcus-Komplikationen nach der Gastroenterostomie zu einem neuen Eingriffe nötigten, und konnte mehrmals bei einem solchen das unverheilte, also unbeeinflußte Geschwür gesehen werden (*Hirschfeld, Wickerhauser, Payr*).

Es wurden die Vorteile der Resektion gegenüber der Gastroenterostomie von allen Seiten beleuchtet, doch fehlte es begreiflicherweise auch nicht an einer gesunden Kritik, die besonders dann nicht zurückhielt, als es sich zeigte, daß auch Excisionen, manchmal auch Resektionen von Geschwüren nicht vor neuerlichen Ulcussymptomen zu schützen vermochten (*Körte, v. Eiselsberg* u. a.).

Es darf ferner nicht verschwiegen werden, daß auch Anhänger, ja Begründer der Excision wieder zur Gastroenterostomie zurückkehrten, z. B. *Brenner*, der sich ebenso wie andere (*Hofmann*) von der Rückbildung callöser Geschwüre und Ulcustumoren nach Gastroenterostomie überzeugen konnte.

Die Hauptgründe, die man für die Bevorzugung der radikalen Entfernung des Geschwüres ins Feld führte, sind folgende:

1. die Beobachtung, daß die Gastroenterostomie in einem bestimmten, allerdings sehr schwankenden Prozentsatz nicht die gewünschte Besserung der Beschwerden herbeiführt;

2. daß sie nicht vor dem Neuauftreten gefürchteter Ulcuskomplikationen schützt;

3. daß sie die Ursache der Entstehung des allerdings seltenen Ulcus pepticum jejuni ist;

4. daß das Ulcus im Körper des Kranken bleibt, daß man es in der Regel weder sehen noch fühlen, über seine jeweilige Form, Beschaffenheit und Lage nichts Genaueres als durch die äußere Untersuchung des Magens erfährt und

5. daß ein beginnendes Carcinom eventuell nicht erkannt wird.

6. Dazu kommen noch in der Operation selbst gelegene Mängel, so die allerdings auf technische Fehler zurückzuführende Gefahr des Circulus vitiosus, ferner die der nachträglichen Verengerung oder des Verschwindens der angelegten Magendarmanastomose *(Neuhaus).*

7. Es lassen sich gegen die Gastroenterostomie vom Standpunkte der Physiologie der Verdauungsdrüsen und deren geregeltem Arbeiten Bedenken erheben (*Cameron, Legelt* und *Maury, Breclot* u. a.).

Dagegen machte man geltend, daß erwiesenermaßen in einem Teil der Fälle multiple Geschwüre im Magen vorhanden sind, daß also die Gefahr des Zurücklassens von solchen bei der Excision des einen bestehe, daß der Eingriff ein in jeder Hinsicht viel schwererer sei — ja auf unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen könne — und daher auch eine viel größere Gefahr für den Kranken in sich berge und endlich, wie schon erwähnt, auch nicht absolut sicher in seinen Fernresultaten sei. Endlich bemerkte *Krönlein*, daß in gar manchen Fällen das Erkennen des Sitzes des Geschwüres große Schwierigkeiten machen könne. Das Ergebnis dieser Erwägungen war, daß sowohl am französischen Chirurgenkongreß 1905, als in der Diskussion zu *Krönleins* Vortrag auf dem Chirurgenkongreß 1906 die überwiegende Mehrzahl der Stimmen für die Gastroenterostomie als beste Methode der Behandlung des runden Magengeschwüres eintrat und die Resektion nur für ganz bestimmte Fälle, vor allem für den Carcinomverdacht reserviert wissen wollte.

Gerade *Krönlein* selbst verwies darauf, daß die Gastroenterostomie nicht nur durch die Beseitigung der Aufstauung und Zersetzung des Mageninhaltes günstige Heilungsbedingungen für das Geschwür schafft, sondern sich auch bei schweren Verwachsungen mit Nachbarorganen, callösem Ulcus und Blutung bewährt. *Krönlein* steht nicht an, auf Grund seines ausgezeichnet gesichteten und nachuntersuchten klinischen Materiales die **Gastroenterostomie** als die **Normalmethode** für die chirurgische Behandlung des Magengeschwüres zu bezeichnen, mit der in 85% der Fälle ein sicherer, positiver Erfolg zu erzielen ist (61% vollständige Genesung, 24% erhebliche Besserung).

So wenig diese Anerkennung der Souveränität der Gastroenterostomie die Anhänger der Resektion befriedigen konnte, so hatte sie doch den Vorteil, daß diese Aussprache einen für die Behandlung bedeutsamen Gesichtspunkt, den Einfluß der Lage des operativ behandelten Ulcus auf die Fernresultate mehr in den Vordergrund treten ließ.

Es war schon von verschiedenster Seite Jahre zuvor auf das verschiedene Verhalten von Geschwüren der kleinen Curvatur, der Hinterwand gegenüber jenen am Pylorus hingewiesen und speziell zwischen stenosierenden und nichtstenosierenden Ulcusformen unterschieden worden (*Brenner, Ali Krogius, Riedel* u. a.); ja *Gluzinski* hatte direkt das klinische Bild der Geschwüre der Regio pylorica als ein ganz anderes im Vergleich zu jenen an anderen Teilen des Magens bezeichnet.

Es ist aber jedenfalls als ein Verdienst *Clairmonts* zu bezeichnen, an der Hand des Materiales der Klinik *v. Eiselsberg* zum ersten Male zahlenmäßig nachgewiesen zu haben, daß die Geschwüre am Magenkörper durch die Gastroenterostomie in einem viel geringeren Prozentsatze (47%) günstig beeinflußt werden, als die Geschwüre am Pylorus (62%).

Völlig gleichlautende Mitteilungen sind seither allerorts erfolgt (*Lund*, *Moynihan*, *Brenlot*, *Tesson*, *Rivas y Rivas*, *Mayo Robson* u. v. a.).

Man kann demnach sagen, daß wir zurzeit uns in einer Richtung zugunsten der **Resektion topographisch charakterisierter Geschwüre** befinden, und müssen dieselbe des geänderten causalen Gesichtspunktes halber von der oben erwähnten Resektionsperiode **pathologisch-anatomisch qualifizierter Ulcera** scheiden.

Die übereinstimmenden Urteile der letztgenannten Autoren lauten dahin, daß die Gastroenterostomie für diese Geschwüre entweder zwecklos, ja nach der Ansicht mancher sogar schädlich sei. Sehr erfahrene Abdominalchirurgen wie die Brüder *Mayo* unterlassen bei extrapylorischem Sitz des Geschwüres jeden Eingriff und bleibt es bei der Probelaparotomie.

Ist der Pylorus frei, so bleibt die angelegte Magendarmfistel unbenützt; sie beseitigt weder Schmerzen, Blutungen, noch Sekretionsanomalien. Dazu kommt noch, daß gerade in neuester Zeit der Nachweis geführt wurde, daß die Gastroenterostomieöffnung sich häufig längere Zeit nach dem Eingriffe sehr bedeutend verengt, ja zuweilen verschlossen findet (*Neuhaus* u. v. a.). Diese Verengerung ist teils eine Folge der Verkleinerung des vorher gestauten Magens überhaupt, teils durch Narbenbildung an der Anastomosenstelle, endlich durch Schleimhautprolaps bedingt. Auch über die funktionellen Ergebnisse der Gastroenterostomie sind umfangreiche Untersuchungen angestellt; es findet sich in einem erheblichen Teil der Fälle konstant Galle und Pankreassaft im Magen.

Man fragt sich nun unwillkürlich, wie kommt es, daß sich der Standpunkt der Anschauungen in kurzer Zeit so verändert hat.

Früher sollte die derbe callöse Beschaffenheit der Geschwürsränder, die Penetration in Nachbarorgane mit Tumorbildung der Grund für das Nichtheilen nach Gastroenterostomie sein, jetzt die extrapylorische Lage!

Die Sache wird nur verständlich, wenn man aus dem vorliegenden Material an Krankenjournalen die Tatsache herausliest, daß bis vor kurzem in der Mehrzahl der Fälle bei Pylorusstenose operiert wurde und jene callösen Geschwüre wahrscheinlich überhaupt nur in verhältnismäßig g e r i n g e r Z a h l einem Eingriffe zugeführt wurden.

Es ist nun eigentümlich, daß gerade diejenigen, welche auf die Bedeutung der Lage des Geschwüres für die Behandlung mit besonderem Nachdruck aufmerksam gemacht haben (*Clairmont*, *v. Eiselsberg*), nicht die naheliegendste Konsequenz aus dieser Erkenntnis gezogen haben und wenigstens diese extrapylorischen Ulcera häufiger in den Bereich der Resektionsbehandlung zogen, sondern andere, zur Zeit in ihren Erfolgen nicht zu beurteilende Kombinationen empfehlen (Jejunostomie, Magenausschaltung usw.).

Von deutschen Chirurgen haben vorerst nur *Riedel* und *Payr*, beide von einander unabhängig und schon vordem Anhänger der radikalen Beseitigung gewisser Formen von Magengeschwüren, speziell bei den Geschwüren des Magenkörpers nun häufiger die zirkuläre Resektion ausgeführt und Technik, sowie ihre diesbezüglichen Erfahrungen und Resultate mitgeteilt.

Riedel berichtete am letzten Chirurgenkongreß über 26 mit Resektion behandelte Fälle. Er ist allmählich von der Excision zur Resektion übergegangen, da er die Resultate der ersteren für unzuverlässig hält.

Payr hatte schon seit Ende 1902 fast ausschließlich bei extrapylorischen Geschwüren die Excision oder Resektion ausgeführt und konnte in einem Vortrage im Verein für innere Medizin in Berlin Juni 1909 über 21 mit

nur einem Todesfall im Anschluß an die Operation ausgeführte Excisionen und Resektionen von Magengeschwüren berichten.

Die besten Resultate hat zur Stunde wohl *Moynihan* zu verzeichnen, der unter 51 Ulcusexcisionen nur einen Todesfall hatte!

So einleuchtend die vorhin angeführten Argumente zugunsten der Ausschneidung des extrapylorischen Geschwüres sprechen, so darf doch andrerseits nicht verkannt werden, daß erst eine viel größere Zahl von Fällen und ihrer unmittelbaren, als auch ihrer Fernresultate in der Lage ist, einen objektiven Vergleich zwischen den in Konkurrenz stehenden Methoden der Wahl zu ermöglichen.

Vor allem aber ist es notwendig, für die Zukunft ganz scharf zwischen Excision und Resektion zu scheiden *(Payr)*. Bei der letzteren sind die Aussichten für dauernde Behebung des Leidens viel günstiger! Vorläufig laufen beide Verfahren fast bei allen Autoren noch unter einer Flagge.

Eine kleine Zusammenstellung der Resultate, die mit Excision und Resektion erzielt wurden, ergibt für 124 Fälle eine Mortalität von etwas über 5% (7 Todesfälle) *(Moynihan, Maydl-Jedlicka, Payr, v. Eiselsberg)*.

Eine andere Zusammenstellung von 215 Fällen (die obigen und Fälle von *Mayo Robson, Brenner, Riedel, Ali Krogius, Körte, Bakes* usw.) mit 26 Todesfällen ergibt 12% Mortalität. Wir haben absichtlich diese beiden Statistiken nebeneinander angeführt, um dadurch zu zeigen, wie dehnbar deren Ergebnisse sind, wenn sie auf relativ kleinen Zahlen beruhen.

Eine einmal gefundene ungünstige Zahl geht in die Literatur über und schädigt den Ruf einer Operationsmethode. Im Jahre 1904 erschien eine außerordentlich fleißige I.-D. von *Warnecke*. Derselbe berechnete die Mortalität aus fast 400 Fällen der Gastroenterostomie auf 18·8%, die Mortalität der Excisionen und Resektionen aus 100 Fällen mit 39%, also mehr als doppelt so hoch. Dabei handelt es sich zum großen Teil um Fälle, die in der allerersten Zeit der Entwicklung der Magenchirurgie operiert worden sind, bei denen die Mortalität naturgemäß eine hohe war. Aber diese Zahl 39 wird zu wiederholten Malen zitiert und stellt natürlich die radikalen Methoden der Ulcusbehandlung in ein sehr schlechtes Licht.

Auch die einzelnen Autoren haben zum Teil, wenigstens im Beginn ihres radikalen Vorgehens schlechtere Resultate gehabt, als später *(Brenner, Riedel)*.

Das beruht ja zum Teil auch darauf, daß das im Beginn zuströmende Material aus ganz schlechten, als verloren angesehenen Fällen besteht.

Unseres Erachtens ist der Hauptgrund, warum die Mehrzahl der Chirurgen auch heute noch gegen die Excision bzw. Resektion des Magengeschwüres eingenommen ist, darin zu suchen, daß der Eingriff, ohne daß man sich vielleicht ganz genau über diese Ansicht Rechenschaft gibt, für sehr gefährlich gehalten wird. —

Als Vergleichsobjekt dient offenbar unbewußt die Carcinomresektion! Es muß aber mit allem Nachdruck darauf verwiesen werden, daß ein gewaltiger Unterschied zwischen der Gefahr der Ulcus- und Carcinom-Resektion besteht.

Beim Ulcus haben wir es — wenn auch nicht immer — aber doch sehr oft mit jüngeren Leuten zu tun. Sie sind zwar blaß und anämisch, aber doch nicht krebskrank; das bedeutet viel! Ulcuskranke sind oft sehr zäh; gerade Menschen mit wiederholten Blutverlusten haben trotz ihrer Anämie nicht selten ganz gesunde innere Organe.

Dann kommen aber noch 2 wichtige Momente hinzu. Die Infektiosität des Magensaftes ist beim hyperaciden Ulcus ungleich geringer als beim jauchenden, oft genug säurefreien Carcinom. Endlich setzt das Ulcus besonders in seinen schweren Formen so regelmäßig perigastritische Ver-

änderungen, Verwachsungen, Adhäsionen, daß dieselben sicher als ein Schutz gegen eine peritoneale Infektion angesprochen werden können.

Ein weiteres, gewiß nicht zu unterschätzendes Moment der verminderten Gefährlichkeit der queren Magenresektion bei Ulcus betrifft die Topographie des gesetzten Defektes. Es handelt sich nicht um eine Magenduodenalvereinigung, oder um einen blinden Verschluß des Duodenum, sondern um eine — wenn auch nicht zirkuläre — Magennaht. Auf die ausgezeichneten Qualitäten der Magenwand für Naht und Plastik haben wir oben schon hingewiesen, während das Duodenum, wie auch *Riedel* hervorhebt, ein dünner, schlecht genährter, vulnerabler Darmteil ist, bei dem die geringste Nahtdehiscenz schon zu Peritonitis, im günstigsten Falle zu einem äußerst bedenklichen Zustande (Duodenalfistel) führt.

Wir möchten nun auf Grund der vorliegenden Ausführungen die Indikationen für die Wahl des jeweiligen chirurgischen Eingriffes in folgender Weise stellen:

Sowohl die Anhänger der Resektion, als jene der Gastroenterostomie als Normalmethode machen sich des Fehlers der Einseitigkeit schuldig.

Der nach dem vorliegenden Materiale einzig gut zu heißende Standpunkt ist der der schärfsten **Individualisierung** von Fall zu Fall, bei der das Allgemeinbefinden des Kranken, die Lage, die pathologisch-anatomische Form des Geschwüres, das jeweilige Stadium, in dem sich der Prozeß befindet, gewichtig mitzusprechen haben.

1. Bei den Geschwüren am Pylorus und dessen unmittelbarer Nähe sowie den in ihrem Gefolge entstehenden Narbenstenosen verdient die Gastroenterostomie unser volles Vertrauen.
2. Bei den Geschwüren an der kleinen Curvatur und der Hinterwand des Magens, besonders mit Penetration in Bauchwand, Leber und Pankreas und völlig extrapylorischem Sitz, sowie bei Sanduhrmagen empfiehlt sich bei entsprechendem Allgemeinbefinden die quere Resektion des Ulcus tragenden, mittleren Magenanteiles.
3. Die Resektion leistet dabei jedenfalls mehr als die Excision, bei der immer Gefahr besteht, in anatomisch noch verändertem Gebiet die Nahtvereinigung auszuführen und bei der auch nicht die für den Heileffekt notwendige Mobilisierung des Magens garantiert ist.
4. Bei ungünstigem Allgemeinbefinden kommt nur die Gastroenterostomie in Frage; führt sie zu keinem vollen Erfolg, aber doch zu einer erheblichen Besserung des Ernährungszustandes, kann zu einem späteren Zeitpunkte die Resektion ausgeführt werden.
5. Nur in Fällen von allerschwerster Inanition und gefahrdrohendem Schwächezustande empfiehlt sich als geringster Eingriff zur Ruhigstellung des Magens und Einleitung der Ernährung die Jejunostomie (Lokalanästhesie), eventuell die Gastrostomie am Pylorusmagen bei Sanduhrform. Erstere kann unter Umständen der Gastroenterostomie zugefügt werden.
6. Jeder, auch der leiseste Verdacht auf krebsige Umwandlung des Geschwüres berechtigt bei entsprechendem Allgemeinbefinden zu radikalem Vorgehen (Resektion). Die Explorativgastrostomie kann für die Wahl des Eingriffes (Resektion oder Gastroenterostomie) entscheidend werden.

Familiäre Krebsanamnese halten wir auch bei eventuell durch Gastroenterostomie günstig zu beeinflussenden Geschwüren gegebenen Falles für die Wahl der Resektion ausschlaggebend.

7. Von der Magenausschaltung würden wir Gebrauch machen bei sich ergebenden technisch unüberwindlichen Schwierigkeiten (wahrscheinlich sehr selten), ausgedehnter schwieliger Perigastritis und gleichzeitigem Mißerfolge der Gastroenterostomie, endlich beim Nachweis multipler regionärer Geschwüre und Gegenanzeige zur Resektion des ganzen sie tragenden Magenabschnittes.

Das Magengeschwür, dessen chirurgische Behandlung wir in vorstehenden Zeilen in ihren wichtigsten Phasen geschildert haben, ist, wie eingangs gesagt, der Typus einer Grenzgebietserkrankung.

Durch Meinungsaustausch und gemeinsames Vorgehen von Chirurgen und Internisten ist noch viel Gutes zu erhoffen. Die internen Kollegen haben uns die Diagnostik mit all ihren Feinheiten gelehrt; ihnen verdanken wir die Kenntnis der für so zahlreiche Ulcusformen wichtigen inneren ruhigstellenden Behandlung. Wir sollten von derselben viel öfter Gebrauch machen als bisher.

Gerade, wenn wir wegen Ulcus operiert haben, so sollten wir den Magen nicht als gesund ansehen, besonders dann, wenn das Ulcus nicht entfernt worden ist, sondern als wichtigste und wirksamste Nachbehandlung eine interne Ulcustherapie einleiten. Ich glaube, gegen diese logische Forderung wird noch vielfach gefehlt. Der Chirurg entläßt seinen mit unmittelbarem operativen Erfolge geheilten Fall. Er sieht ihn oft nicht wieder und hält ihn für dauernd geheilt. Ich glaube, daß manchen Kranken mit auftretendem Rezidiv bloß der Interne wiederzusehen bekommt, der sich dann seinerseits ein zu ungünstiges Urteil über das Ergebnis der chirurgischen Behandlung bildet.

Andrerseits aber heilt die chirurgische Behandlung eine Reihe von Kranken, die der internen Therapie trotzen oder ungeachtet dieser hartnäckig rezidivieren, und es ist in dieser Hinsicht der Interne wieder auf unsere Therapie angewiesen. Auch der Interne soll die Wandlungen, die die Anschauungen der Chirurgen über die zu wählenden Eingriffe im einzelnen Falle durchmachen, in ihren Hauptzügen kennen, um auch in seinem Materiale schon die vorstehend gekennzeichneten Gesichtspunkte mitsprechen zu lassen.

Zahlreiche Fragen harren noch ihrer Lösung! Labor improbus!

Das operative Ulcus-Material der Chirurgen bedarf vor allem genauerer Sichtung nach pathologisch-anatomischen und topographischen Gesichtspunkten; erst diese wird uns im Zusammenhange mit den Fernresultaten ein klares Bild von der Leistungsfähigkeit unserer Methoden liefern.

---

19. VORLESUNG.

Über Organtransplantation.

Von

E. Heller,

Greifswald.

Meine Herren! Die Transplantation lebender Gewebe und Organe ist noch ein relativ junger Zweig der Chirurgie. Aber trotz der Kürze ihrer Entwicklung haben experimentelle Arbeiten und therapeutische Verwendung eine Fülle praktisch verwertbarer oder theoretisch wichtiger Ergebnisse gezeitigt. Im eng gesteckten Rahmen dieser Besprechung des Themas ist es schon jetzt nicht mehr möglich, alle Einzelheiten erschöpfend zu berücksichtigen, und ich werde mich in vielem auf Andeutungen beschränken müssen.

Gleichwohl muß ich, bevor ich auf die für die menschliche Pathologie wichtigen Fragen der Transplantation eingehe, einen kurzen Rückblick auf die biologische Forschung über die Regeneration und Transplantation bei niederen Tieren werfen, um an diesen viel günstigeren Untersuchungsobjekten die allgemeinen biologischen Grundregeln der Organtransplantation zu berühren, ohne deren Berücksichtigung der Bericht über die therapeutische Transplantation beim Menschen eine nüchterne Aufzählung ohne den roten Faden der bindenden Idee sein würde.

Die theoretische Forschung über Regeneration und Transplantation im niederen Tierreich wurde eingeleitet und auch sofort in lebhaften Fluß gebracht durch die klassischen Untersuchungen *Trembleys* im Jahre 1740 an einem Süßwasserpolypen, der Hydra. Er zeigte, daß zwei- oder mehrfache Teilstücke einer Hydra sich zu neuen lebens- und fortpflanzungsfähigen Individuen gleich der Vermehrung der Pflanzen durch Stecklinge regenerieren. Spätere Untersucher ergänzten die Versuche dahin, daß sich auch Teilstücke verschiedener Hydren zu einem ganz neuen lebensfähigen Individuum vereinigen lassen.

Wir haben hier das großartigste Beispiel der Regenerations- und Transplantationsmöglichkeit vor Augen: Verlust eines weit mehr als die Hälfte des Körpers betragenden Teiles und völlige Regeneration; Vereinigung mehrerer Teilstücke verschiedener Individuen zu einem neuen lebens- und fortpflanzungsfähigen Wesen.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß ein derartiger Grad der Regenerations- und Transplantationsfähigkeit nicht nur den niedersten Tieren zukommt, sondern auch höher organisierten Tieren, zum Beispiel den Echinodermen, den Würmern, Arthropoden und Mollusken. Besonders an den Ringel- und Regenwürmern wurden interessante Transplantationen erfolgreich angestellt. Vereinigung von Teilstücken verschiedener Tiere, vom Mund- und Schwanzende, Vereinigung von zwei Mund- oder zwei Schwanzenden zu einem lebensfähigen Tier, selbst die Vereinigung von drei oder mehr Teilstücken zu einem abnorm gestalteten gabel- oder sternförmig geteilten Wurm gelangen ohne besondere Schwierigkeit. Die klassischen Untersuchungen *Borns* über die embryonale Transplantation bewiesen ferner, daß selbst bis in die Reihe der

Wirbeltiere hinein im Embryonalstadium derselben eine derartig hohe Regenerations- und Transplantationsfähigkeit besteht. So gelang es, Forellenembryonen und Froschlarven aus zwei Teilstücken anderer Individuen zu einem entwicklungsfähigen neuen Individuum zu vereinigen. Mit dem zunehmenden Lebensalter und der Höhe der Organisation nimmt die Regenerationsfähigkeit jedoch schnell ab. Erwachsene Arthropoden, Insekten oder niedere Wirbeltiere vermögen nur noch Extremitäten oder einen Schwanzteil zu ersetzen. Eine Vereinigung der Jugendformen gelingt noch bei Säugetieren insofern, als man zwei Individuen nach den Versuchen von *Sauerbruch* und *Heyde* durch partielle Vereinigung zu einer Art parabiotischen Doppellebens bringen kann.

Die wenigen genannten Beispiele mögen als Illustration der ersten biologischen Grundgesetze dienen:

Die Regenerationsfähigkeit ist eine der gesamten tierischen Organismenwelt zukommende Erscheinung.

Bei den Tieren nimmt die Regenerationsfähigkeit mit der Höhe der Organisationsstufe ab, wobei jedoch erhebliche graduelle Unterschiede bei den verschiedenen Arten derselben Entwicklungsstufe bestehen.

Diese phylogenetische Abstufung wiederholt sich bei der ontogenetischen Entwicklung. Im Embryonalzustand besitzen die Individuen eine unendlich viel höhere Regenerations- und Transplantationsmöglichkeit, als sie den erwachsenen Tieren zukommt. Dasselbe wiederholt sich an den verschiedenen Geweben und Organen desselben Tieres. Die dem embryonalen Zustand nahe gebliebenen Gewebe (zum Beispiel Bindegewebe, wachsender Knorpel, Epithel) bewahren sich ihre fast unbeschränkte Regenerationsfähigkeit; das höchst differenzierte Organ, das Zentralnervensystem, hat sie völlig verloren.

Wie verhalten sich nun der transplantierte weiter lebende Teil und der Mutterboden zueinander? Findet eine gegenseitige Beeinflussung statt oder nicht?

Abgesehen davon, daß der Mutterboden die Lebensbedingungen für den Keimling bestimmt und demselben bei funktioneller Gleichartigkeit mehr oder weniger günstige Entwicklungsbedingungen sichert, wächst jeder Teil streng nach seiner Individualität. Nicht nur im Tier-, auch im Pflanzenreich erkennen wir durchweg dieses Gesetz. Der Keimling von einem Edelobst auf einen Wildling gepfropft, wächst sich zu einem neuen Edelobstbaum aus, während der Wildlingsstamm seine Eigenart bewahrt. Im Tierreich gilt das gleiche Gesetz. Bei der Vereinigung von zwei Froschlarven verschiedener Färbung behält nach *Harrisons* Untersuchungen jeder Teil seine eigene Farbe. Keimknospen der vorderen Extremitäten von Amphibien auf die Keimknospen der hinteren Extremität überpflanzt, entwickeln sich zu regelrechten vorderen Gliedmaßen. Die Beobachtung am Menschen, daß Negerhaut auf weiße Rassen übertragen sich entfärbt und umgekehrt, daß die Haut eines Weißen, auf einen Neger übertragen, dunkel wird, bildet keine Ausnahme von dieser Regel, sie ist nur ein Ausdruck der stattfindenden Regeneration an den überpflanzten Körperteilen.

Dieses Erhaltenbleiben der Individualität überpflanzter Teile macht schließlich das letzte Grundgesetz ohne weiteres verständlich, daß Gleiches auf Gleiches übertragen die besten Transplantationsbedingungen gibt und die Aussichten der Anheilung um so ungünstiger werden, je weiter sich die vereinigten Körperteile nach Tierart und Verwandtschaft voneinander entfernen. Wir unterscheiden demnach:

1. Heteroplastik, Übertragung von Teilen einer Tierart auf eine andere Tierart,

2. Homoplastik, Übertragung von Körperteilen auf ein Individuum der gleichen Tierart,

3. Autoplastik, Übertragung von Teilen eines und desselben Individuums auf einen neuen Standort im Körper.

Bei den niederen Tieren ist die heteroplastische Übertragung noch in ziemlich weiten Grenzen möglich; aber es zeigen die schon verwachsenen Teile zum Beispiel bei Hydren oder Würmern noch eine merkwürdige Neigung, selbst nach Wochen und Monaten sich spontan zu trennen.

Bei den höheren Wirbeltieren, speziell bei dem Menschen, verfällt heteroplastisches Material der Resorption und wird günstigstenfalls von der Nachbarschaft aus ersetzt.

Nur die Homoplastik gestattet positive Überpflanzungsresultate, und zwar um so leichter, je näher verwandt nach Alter, Geschlecht und Blutsverwandtschaft die betreffenden Individuen sind.

* *
*

Hinsichtlich der **Organtransplantationen beim Menschen** müssen wir zunächst hervorheben, daß es sich gegenüber den großzügigen Transplantationen an niederen Tieren und embryonalen Individuen zunächst nur um recht bescheidene Aufgaben handelt, um den Ersatz oder die Übertragung kleiner Gewebsteile oder Organstücke. Erst in jüngster Zeit hat sich die Möglichkeit eröffnet, durch Wiederherstellung der Zirkulation auch ganze Organe überpflanzen zu können.

Für diese kleineren Aufgaben gelten dieselben biologischen Grundgesetze wie für die Transplantation an niederen Tieren. Die Ursachen des Gelingens oder Mißlingens treten sogar viel deutlicher hervor.

Das Gelingen der Transplantation beim Menschen ist abhängig:

1. von den Ernährungsbedingungen am neuen Standort,
2. von der Größe des zu transplantierenden Teiles,
3. von der Widerstandsfähigkeit des zu transplantierenden Gewebes, welche praktisch gleichbedeutend mit der Regenerationsfähigkeit ist,
4. von der Gleichwertigkeit des neuen Standortes für das zu transplantierende Gewebe,
5. von dem Grade der Blutsverwandtschaft zwischen den Individuen, zwischen denen der Gewebsaustausch vorgenommen wird.

Zu diesen allgemeinen Gesichtspunkten seien mir noch einige erläuternde Bemerkungen gestattet.

1. Die Ernährungsbedingungen am neuen Standort werden um so besser sein, je gefäßreicher derselbe ist. Wenn man also aus anderen Gründen freie Wahl des Standortes hat, wird man, besonders wenn es sich um sehr empfindliche Organteile handelt, denjenigen wählen, der diese Anforderungen am besten erfüllt. Deshalb ist von zahlreichen Experimentatoren besonders die Transplantation in der Bauchhöhle gewählt worden, um sich die günstigen Zirkulations- und Wachstumsbedingungen des Peritoneums zunutze zu machen. Andere hüllten die zu transplantierenden Teile direkt in das gefäßreiche Netz. *Ribbert* übertrug die Gewebsstücke auf die Oberfläche von Lymphdrüsen und anderen Organen. Auch das gefäßreiche Knochenmark ist als Nährboden benutzt worden. Die günstigsten Ernährungsbedingungen findet nach *Payr* ein transplantiertes Gewebsstück in der Milz, deren Zirkulation sich im wesentlichen in den enorm zahlreichen sinuösen Hohlräumen abspielt und einen denkbar innigen Kontakt zwischen dem überpflanzten Gewebsteil und den so nahe gerückten Gefäßbahnen gewährleistet. Ja selbst die Blutbahn direkt ist — allerdings nicht für therapeutische Zwecke — zu Transplantationen benutzt worden, indem verkleinerte Embryonen in die venöse Blutbahn injiziert wurden, um sie an den embolischen Transplantationsherden wieder aufzusuchen.

2. Die Größe eines Gewebsstückes und

3. die Widerstandsfähigkeit und Regenerationsfähigkeit stehen hinsichtlich der Transplantationserfolge in einem umgekehrten Verhältnis zueinander.

Das vollkommen aus dem Zusammenhang gelöste Gewebsstück ist in den ersten Tagen in seiner Ernährung ausschließlich auf die Imbibition mit der Gewebsflüssigkeit des Mutterbodens angewiesen. Dieselbe vermag natürlich nur dünne Schichten genügend zu durchdringen. Erst durch das Vordringen junger Gefäßsprossen werden die tieferen Schichten der Ernährung erschlossen. Ist nun das übertragene Zellmaterial so empfindlich,

daß es den Mangel der Ernährung bis zur Wiederherstellung der Zirkulation nicht verträgt, und dies ist zum Beispiel der Fall bei den drüsigen Organen, so gehen die zentralen Teile zugrunde und nur schmale Randzonen bleiben erhalten. Daher sind der freien Gewebstransplantation enge Grenzen gesteckt und jeder Übertragung höher organisierter Gewebe oder Organe folgt zunächst eine mehr oder weniger ausgedehnte **Degeneration.** Diese betrifft keineswegs gleichmäßig alle Formbestandteile des transplantierten Stückes, sondern erfolgt mit einer gewissen Auswahl je nach der Widerstandsfähigkeit, der funktionellen Inanspruchnahme oder der Gleichwertigkeit mit dem Mutterboden. Es kann demnach bei einer gelungenen Transplantation nicht ohne weiteres von einem einfachen Weiterleben sämtlicher transplantierter Elemente die Rede sein. Eine Transplantation ist erfolgreich, wenn ein Teil der spezifischen Zellelemente erhalten bleibt und mehr noch, wenn eine **Regeneration** derselben durch Auswachsen und Vermehrung derselben am neuen Standort stattfindet. Diese Regeneration des transplantierten Teiles kann nun erfolgen entweder von den zelligen Elementen selbst, die die Ablösung vom Mutterboden überstanden haben. Als Beispiel nenne ich das rasche Auswachsen transplantierten Epithels. Oder sie kann auch erfolgen von gleichwertigen Teilen der Nachbarschaft aus, so zum Beispiel bei der später noch näher zu besprechenden Transplantation des Knochens. Jedenfalls ist als wichtigster Grundsatz festzuhalten, daß von einer erfolgreichen vitalen Transplantation nur dann gesprochen werden kann, wenn der implantierte Körperteil nicht nur wie ein Fremdkörper einheilt, sondern anwächst und durch Vermehrung und Funktion seiner spezifischen zelligen Elemente seine vitalen Eigenschaften dokumentiert.

4. Die Regeneration des transplantierten Stückes von gleichartigen Zellelementen der Nachbarschaft ist ein Ausdruck für den Wert der Gleichartigkeit des Mutterbodens bei der Ausführung von Transplantationen. In ungleichwertigem Gewebe trägt die der Implantation folgende Bindegewebs- und Gefäßneubildung zunächst durchaus den Charakter eines resorptiven Vorganges und nur die in voller Vitalität erhaltenen Zellelemente vermögen sich dem zu entziehen. An gleichartigem Standort kann außer der Regeneration von der Nachbarschaft auch der Reiz gleicher funktioneller Inanspruchnahme, auf dessen Wert besonders *Roux* in seinem „Kampf der Teile im Organismus“ aufmerksam gemacht hat, in Wirkung treten. Auch hierfür ist die Knochentransplantation ein charakteristisches Beispiel.

5. Der Grad der Verwandtschaft schließlich äußert sich bei den Transplantationen der höher organisierten Klassen noch mit größerer Schärfe als im übrigen niedrigeren Tierreich.

Mit wenigen Worten ist daher die Heteroplastik, das heißt die Übertragung von artfremdem tierischen Material zu erledigen. Unter dem Schutze der Asepsis gelingt es, genau wie die aseptische Einheilung großer Fremdkörper, leicht, körperfremdes lebendes Material von Tieren zur Einheilung zu bringen. Die lebend transplantierten Fremdkörper unterscheiden sich nur dadurch von den toten Fremdkörpern, daß sie ausnahmslos resorbierbares Material darstellen und je nach ihrer Beschaffenheit in schnellerer oder langsamerer Zeit der Resorption verfallen. Ein eigenes Leben behalten sie nicht. Doch kann man sich des heteroplastischen Ma-

terials unter Umständen mit Vorteil bedienen, wo es zunächst nur eine passive Rolle zu erfüllen hat (Knochen) oder wo es sich um die Zuführung der im organischen Material enthaltenen, chemisch wirksamen Substanzen handelt.

Von Tieren verpflanzte drüsige Organe verfallen allmählicher Resorption. Am besten ist dies studiert bei Transplantationen der Schilddrüse von Schafen und Hunden auf den Menschen, die zu Heilzwecken bei dem bekannten, durch Schilddrüsenmangel bedingten Krankheitsbild unternommen worden sind. Die bei der Resorption der Drüse zur Aufnahme kommenden chemisch wirksamen Substanzen derselben haben vorübergehende Besserung der Krankheitserscheinungen bewirkt. Nach vollendeter Resorption hört aber dieser vorübergehende Erfolg auf und ist nur durch erneute Implantation zurückzurufen. Die Rolle, welche diese Organtransplantation spielt, ist also im wesentlichen dieselbe wie die Fütterung oder subcutane Verabreichung der aus der tierischen Drüse gewonnenen wirksamen Substanzen. Das gleiche gilt für die Transplantation von tierischen Nebenschilddrüsen, Nebennieren und Ovarien.

Den idealen Zweck der Transplantation, den Ersatz von Defekten durch gleichwertige lebende Teile, wird man daher beim Menschen nur erreichen durch die Autoplastik und Homoplastik. Für letzteres Verfahren ist noch eine Möglichkeit, so überraschend dies auch erscheinen mag, ernstlich in Betracht zu ziehen, nämlich die Verwendung von frischem Leichenmaterial. Wir wissen, daß Organe und Gewebe den Tod des Gesamtorganismus noch einige Zeit überleben und, während dieser Zeit entnommen, lebend transplantiert werden können.

Die Zeit, innerhalb welcher die Gewebe nach dem Tode noch lebend transplantiert werden können, gibt annähernd einen Maßstab über die Verwendbarkeit der verschiedenen Gewebe in obigem Sinne.

1. Ganglienzellen sterben unter allen Geweben am frühzeitigsten ab, eine Unterbrechung der arteriellen Blutzufuhr von 11 Minuten Dauer hat ihren Untergang zur Folge.

2. Am quergestreiften Muskel ist zwischen dem Erhaltenbleiben der kontraktilen Substanz und der zelligen Elemente, der Sarkolemkerne, zu unterscheiden.

Eintritt der Totenstarre ist das Zeichen des Absterbens der kontraktilen Substanz und die Totenstarre tritt je nach dem Zustande der Muskulatur vor dem Tode und der Außentemperatur ein innerhalb weniger Minuten bis zu 12—14 Stunden. Die Kerne selbst können 4—5 Tage lebensfähig bleiben.

Die glatte Muskulatur besitzt eine noch etwas größere Widerstandsfähigkeit als die quer gestreifte.

3. Bindegewebszellen können nach den Untersuchungen von *Grawitz* an den Hornhautzellen noch nach 9—11 Tagen regenerationsfähig sein.

4. An den Zellen des Periostes ist die Proliferationsfähigkeit nach den Untersuchungen von *Grawitz* und *Grohé* für 50—100 Stunden nach dem Tode erwiesen. Dasselbe gilt annähernd auch für das Perichondrium, wogegen die Knochen- und Knorpelzellen selbst, wie wir später noch sehen werden, gegen die Herausnahme aus dem lebenden Körper sehr empfindlich sind. Knochenmarkzellen, bei niederer Temperatur aufbewahrt, wurden von *Tirelli* nach 24—60 Stunden noch kontraktil gefunden.

5. Die epithelialen Elemente verhalten sich hinsichtlich ihrer Lebensfähigkeit sehr verschieden, je nachdem es sich um Drüsen- oder Oberflächenepithelien handelt. Die Drüsenepithelien (Niere, Leber) sind selbst gegen eine vorübergehende Unterbrechung der Ernährung äußerst empfindlich, die in ständiger physiologischer Regeneration begriffenen Oberflächenepithelien sind die resistentesten Zellen des Körpers. Flimmerzellen der Trachea zeigen nach sechs- bis achttägiger Aufbewahrung bei 15° C noch Beweglichkeit, Epithel des Pferdeuterus nach 17 Tagen, Nasenpolypen nach 18 Tagen. Das äußere Epithel ist noch nach 18—21 Tagen transplantationsfähig.

Natürlich wird man sich zur Benutzung eines solchen Materials nur für Organteile entschließen, die dem Lebenden nicht ohne schwere Schädigung entnommen werden können, zum Beispiel Arterien, Gelenkenden, große Knochenstücke, Tracheen, Kehlkopfknorpel, Hornhaut u. dgl.

* * *

Wenden wir uns nun, ohne auf die interessante Geschichte der Transplantation in der Chirurgie näher einzugehen, den experimentell und praktisch begründeten und erfolgreich ausgeübten Verfahren der Organtransplantation im einzelnen zu, so ist schon aus historischen Gründen, aber auch wegen ihrer Sicherheit, allgemeinen praktischen Verwendung und Durchsichtigkeit der sich bei ihr abspielenden biologischen und histologischen Vorgänge,

1. an erste Stelle die Hauttransplantation zu setzen. Zurzeit sind zwei Verfahren der Hauttransplantation üblich, die Methode von *Thiersch* und von *Wolfe-Krause.*

Thiersch ersetzte nur das Epithel, das bis an das Lebensende in ständiger Abstoßung und Erneuerung begriffene, lebensfähigste und regenerationsfähigste Gewebe des Körpers. Er schnitt mit einem rasiermesserartigen, flachen Messer die Epithelschicht der Haut mit den Kuppen der Kapillarschicht der Cutis in Form papierdünner, großer Lappen ab und übertrug sie auf die zu deckende Wundfläche. Vorbedingung für eine sichere Anheilung ist gute Blutstillung, da Blutkoagula als tote Fremdkörper zwischen die transplantierten Epithelzellen und den ernährenden Mutterboden eingelagert, ihre innige Berührung und baldige organische Vereinigung verhindern. Die auf eine nicht mehr blutende Wundfläche aufgelegten Hautläppchen werden zunächst durch aussickernde Gewebslymphe ernährt und verkleben mit der Unterlage durch zarte Fibringerinnsel. Neugebildete Gefäßsproßen, die nach *Thiersch* schon von der 18. Stunde an zu beobachten sind, treten von der Unterlage her mit den Gefäßen der mittransplantierten Cutispapillen in Verbindung, so daß die Blutzirkulation nach den Untersuchungen von *Enderlen* und *Garrès* bereits am 2. oder 3. Tag wieder hergestellt ist. Infolge der mangelhaften Ernährung in den ersten Tagen stoßen sich die obersten Epithelschichten ab. Die Keimschicht, die Zellen des Stratum Malpighi bleiben jedoch erhalten, ergänzen durch Regeneration die verlorenen Epidermisschichten und vollenden durch schnelles Auswachsen die Überhäutung der Wundflächen.

Der Vorläufer der *Thiersch*schen Transplantation ist die Hauttransplantation von *Réverdin. Réverdin* übertrug kleinste Hautstückchen, Epi-

thel mit einer Cutisschicht in großer Zahl auf granulierende Wundflächen. Ein Teil der übertragenen Läppchen heilte an, diese wurden als kleine, isolierte Epithelinseln Ausgangspunkt weiterer Epithelisierung der Wundfläche. Die mitübertragene Cutis spielt bei dieser „Epidermispfropfung" gar keine Rolle, sondern macht den Erfolg der Anheilung unsicherer als bei der einfachen Epithelübertragung. Das Verfahren ist daher zugunsten der *Thiersch*schen Transplantation verlassen worden.

Die Transplantation nach *Thiersch* hat jedoch den Nachteil, nur das Deckepithel, nicht auch die der Haut Elastizität und Festigkeit gebende Lederhaut zu ersetzen. Dies ist für Narben an exponierten Körperstellen, z. B. der Hohlhand, nachteilig.

2. Der Ersatz der Haut in ganzer Dicke ist von *Wolfe* und *Krause* ausgeführt worden. Man entnimmt die Cutis in ganzer Stärke ohne das Fettgewebe. Vorbedingung für gute Heilerfolge sind Vermeidung jeder Zerrung und Quetschung bei der Entnahme der Lappen und Einnähen derselben in den Hautdefekt ohne jede Spannung. Der aus der Continuität herausgeschnittene Hautlappen schrumpft infolge seiner Elastizität auf etwa ein Drittel seiner Größe zusammen. Hiernach muß die Größe des zu excidierenden Hautstückes bemessen werden.

Die Ernährungsbedingungen der *Wolfe-Krause*schen Hautlappen sind ungünstiger als die der papierdünnen *Thiersch*schen Epidermislappen. Der Erfolg der Transplantation ist daher weniger sicher, das Dauerresultat aber wesentlich besser hinsichtlich der Widerstandsfähigkeit der neuen Haut. Da die Ernährung der übertragenen Hautlappen nur von ihrer Unterlage aus erfolgt, ist ihre Flächenausdehnung an sich weniger von Bedeutung für das Gelingen der Anheilung. Die Blutzirkulation ist nach *Enderlens* Untersuchungen bereits nach 3—6 Tagen weitgehend hergestellt, und die Wiederherstellung der Zirkulation kommt nach *Marchand* zum Teil dadurch zustande, daß Fortsetzungen der Gefäße der Unterlage durch die Verklebungsschicht mit dem Lumen der Gefäße des Lappens direkt in Verbindung treten.

Trotzdem sind in dieser Zeit schwere Degenerationen in der transplantierten Haut eingetreten, die ihre einzelnen Elemente sehr verschieden betreffen. Die obersten Schichten des Epithels stoßen sich regelmäßig ab und regenerieren sich von den erhaltenen Basalzellen. Auch das Epithel der Talg- und Schweißdrüsen kommt für die Epithelregeneration in Betracht. In der Cutis lassen trotz der frühzeitigen Wiederherstellung der Zirkulation die Blutgefäße, namentlich der oberflächlichen Schichten, eine erhebliche Schädigung, selbst völliges Zugrundegehen erkennen. Die Bestandteile des eigentlichen Bindegewebes, Zellen wie Fibrillen, gehen nach *Enderlen* größtenteils zugrunde und werden durch neugebildetes Bindegewebe ersetzt, während *Braun* für ihr Erhaltenbleiben eintritt.

Praktisch behält die in ganzer Dicke übertragene Haut ihre Festigkeit und Elastizität am neuen Standort. Die anfangs von der Umgebung sich abhebende bleichere Farbe pflegt im Laufe der Zeit mehr und mehr, wenn auch nicht völlig zu verschwinden und mit der Zeit wachsen auch von den Rändern her Hautnerven in sie hinein, die die Wiederherstellung der Sensibilität etwa nach $1/_2$—1 Jahre vermitteln.

3. Der *Wolfe—Krause*schen Hauttransplantation ist die Schleimhauttransplantation nach *Wölfler* an die Seite zu stellen. Als Material

ist benutzt worden: Lippen-, Wangen-, Vaginal- und Analschleimhaut, und zwar zum Ersatz von Defekten an entsprechenden Stellen, speziell an der Lippe und der Conjunctiva.

4. Die Versuche über Hornhauttransplantationen, um deren Wiederaufnahme sich nach früheren Fehlversuchen besonders *v. Hippel* verdient gemacht hat, haben zu dem Ergebnis geführt, daß mit homoplastischem Material die Einheilung mit erhaltener Transparenz möglich ist. Zwar geht nach *Marchand* auch hier ein großer Teil der zelligen Elemente zugrunde, doch kann die Regeneration ohne erhebliche Strukturveränderung oder Trübung erfolgen.

5. Fettgewebe ist bisher wenig zur Transplantation verwendet worden, doch scheint sich dasselbe wegen seines relativ sehr geringen Stoffwechsels leicht in großen Massen übertragen und für Unterpolsterung von eingezogenen Narben, Ausfüllung unschöner Defekte und dergleichen verwenden zu lassen. Eine vorzügliche Verwendung fand z. B. eine Fettgeschwulst, die *Czerny* einer dramatischen Sängerin an Stelle der amputierten Brust einpflanzte.

6. Eine echte Muskeltransplantation liegt vorläufig noch außer dem Bereich der Möglichkeit, da die Voraussetzung für das Erhaltenbleiben der kontraktilen Elemente die Erhaltung ihrer Innervation ist. Dagegen verspricht die echte freie Transplantation von Sehnen und Fasciengewebe, die hier von der sogenannten Sehnentransplantation der orthopädischen Technik, d. h. der Verlagerung der Sehnenansatzpunkte, scharf unterschieden werden muß, nach den Versuchen von *Kirschner* und *Rehn* eine brauchbare Methode der chirurgischen Technik zu werden.

7. Die freie Transplantation des peripheren Nervensystems liegt ebenfalls vollkommen außer dem Bereich der Möglichkeit. Die hohe Regenerationsfähigkeit der peripheren Nerven steht scheinbar im Widerspruch mit der absoluten Unmöglichkeit, sie frei zu transplantieren, doch erklärt sich derselbe ohne weiteres daraus, daß die Regeneration der peripheren Nervenfaser ausschließlich vom Zentrum her unter dem Einfluß der zentralen Nervenzelle aus erfolgt, der sie als Teil eines Neuron angehört. Daß die Regeneration der Nervenfasern ausschließlich vom zentralen Teil her erfolgt, ist gegenüber anderen Anschauungen durch die Untersuchungen von *Ramon y Cajal* wohl außer Zweifel gestellt.

8. Die Knochen- und Knorpeltransplantation ist von großer praktischer Bedeutung für die Chirurgie. Auf der Möglichkeit, Knochen in großem Maßstabe vollwertig ersetzen zu können, beruht ein großer Teil der modernen konservativen Extremitätenchirurgie. Wir bedürfen des Knochens zum Ersatz großer Defekte der Schädel- und Extremitätenknochen, besonders nach Resektion der Röhrenknochen bei malignen Tumoren, zur Heilung von Pseudarthrosen oder zur Versteifung paralytischer Gelenke in Form der Knochenbolzung, ja nach *Lexers* neuesten Erfolgen selbst zum Ersatz von Gelenkteilen oder ganzen Gelenken. In kleinerem Maßstab dienen Knochenspangen als Stützgerüst für Rhinoplastik. Der Knorpel wird vorwiegend zu plastischen Zwecken verwendet. Unter die Halshaut eingeheilt hat ihn *Mangold* zur Erweiterung von Trachealstenosen und Kehlkopfdefekten verwendet. *Nicoladoni* benutzte Rippenknorpel in Form eines unter die Haut eingeheilten Kreuzes zur Bildung von Nasenrücken und Nasenflügel. *König* verwandte Ohrknorpel mit Haut zum Er-

satz der Nasenflügel. Auch der Ersatz des Augenlidknorpels durch Ohrknorpel ist eine gebräuchliche Operation.

So einleuchtend die praktischen Erfolge der viel geübten Knochentransplantationen sind, um so größere Schwierigkeiten macht die Deutung der hierbei ablaufenden biologischen Vorgänge und die hierauf fußende Begründung der verschiedenen Methoden. Obgleich in diesem Kapitel nur von der echten Transplantation lebenden Körpermaterials die Rede sein soll, können für die Frage der Knochentransplantation nicht ganz die Vorgänge bei der Verwendung von abgetötetem Material umgangen werden.

Die erste Schwierigkeit für die Beurteilung der Knocheneinheilung ist die Entscheidung, ob eingeheiltes Knochenmaterial am Leben bleibt oder nicht. Als Kennzeichen des Weiterlebens hat man in erster Linie die Vaskularisation und das Weiterwachsen betrachtet. Daß ersteres nicht ausschlaggebend ist, beweist die Einheilung abgetöteten Knochens, der durch das Eindringen von Blutgefäßen in die Markräume und *Havers*schen Kanäle von dem benachbarten Knochen vaskularisiert wird und durch allmähliche Substitution in feste organische Verbindung mit ihm tritt. Auch das Weiterwachsen des eingeheilten Knochens kann nach *Marchand* nicht ohneweiteres als Zeichen des Lebens gelten, da fertiges Knochengewebe überhaupt nicht mehr wächst. Wenn der Knochen als Ganzes an Größe zunimmt, so geschieht dies durch Anlagerung neuer Knochensubstanz an die vorhandene von dem umgebenden knochenbildenden Gewebe, dem Periost oder dem Knochenmark. Da die Anlagerung neugebildeter Knochensubstanz auch an abgetötetes Knochenmaterial oder andere Fremdkörper erfolgt, so ist die hierdurch bedingte Zunahme der Knochenmasse ebenfalls kein Kriterium des Lebens des eingeheilten Knochengewebes. Die Betrachtung der Einheilungsvorgänge und der Knochenneubildung muß nach *Marchand* zu der Erkenntnis führen, daß auch ein lebendes Knochenstück bei der Einheilung lediglich eine passive Rolle spielt, da die zur Einheilung führende Knochenneubildung nur von den knochenbildenden Teilen ausgeht. Eine sichere Entscheidung über das Fortleben oder Zugrundegegangensein des Knochengewebes selbst kann nur die histologische Untersuchung über die Färbbarkeit der Knochenkörperchen bringen.

Die experimentellen und histologischen Untersuchungen von *Olier, Barth, Marchand, Axhausen* u. a. haben nun ergeben, daß das Knochengewebe ganz gleich ob lebend oder tot implantiert, der Nekrose und Resorption, deren Dauer natürlich der Größe und Festigkeit des transplantierten Knochenstückes entspricht, anheimfällt, daß dagegen das knochenbildende Gewebe, das Periost, erhalten bleibt und auch seine Fähigkeit, neuen Knochen zu bilden, beibehält. Das der Nekrose und Resorption verfallene Knochengewebe spielt also zunächst nur eine passive Rolle und dient als Stützgerüst nachfolgender Substitution, welche erfolgen kann von dem ossifikationsfähigen Mutterboden und dem mit verpflanzten Periost. Die Knochensubstanz selbst kann nur als Baumaterial für den neuen Knochen dienen. Hinsichtlich dieser passiven Rolle sind also lebender und toter Knochen und auch Knochen von Tieren vollkommen gleichwertig, und man kann sich zu mancherlei Zwecken mit Vorteil dieses leicht zu beschaffenden Materials bedienen, besonders dann, wenn man in der Lage ist, den toten Knochen in ossifikationsfähigen Mutterboden zu verpflanzen. Der große unerreichbare Vorteil des lebenden auto- oder homoplastischen Materials

beruht auf dem Erhaltenbleiben der Ossifikationsfähigkeit des lebend mittransplantierten Periostes. Diese allein ermöglicht es, große Strecken mit völligem Mangel eines ossifikationsfähigen Gewebes — zum Beispiel Diaphysenresektionen — mit einem funktionell vollwertigen Knochen zu überbrücken.

Periost ist nach *Grohés* Untersuchungen eines der widerstandsfähigsten Körpergewebe überhaupt. Es behält seine knochenbildenden Eigenschaften, auch ohne gleichzeitige Mitübertragung von Knochen. Hierauf beruht das Prinzip der *Codivilla*schen Pseudarthrosenoperation, die in einfacher Einwicklung der Pseudarthrose mit Perioststreifen besteht. Das Periost behält die Fähigkeit der Knochenneubildung, selbst wenn es in einen funktioll nicht gleichwertigen Standort verpflanzt wird. Die Knochenneubildung geht von der Kambiumschicht des Periosts aus und kann durch Abkratzen derselben zerstört werden. Das transplantierte Periost bildet alsdann nur eine feste Bindegewebsmembran, die man nach *Hofmann* zum Beispiel als Einlagerungsmaterial bei der Mobilisierung versteifter Gelenke verwenden kann.

Etwas resistenter als das Knochengewebe scheint das Knorpelgewebe gegen die freie Transplantation zu sein. Wenigstens trifft dies für die frühesten Entwicklungsstadien des Knorpels zu. Bei dem ausgebildeten Knorpel fand *Enderlen* ebenfalls schwere Ernährungsstörungen, daneben aber auch ausgiebige Regeneration, die vom Perichondrium ausgeht. Überhaupt spielt das Perichondrium bei der Knorpeltransplantation genau dieselbe Rolle wie das Periost für die Transplantation des Knochens. Der mit Periost überpflanzte Knorpel bleibt auch an einem nicht gleichwertigen Standort erhalten.

Der Knochentransplantation verwandt ist endlich auch die Replantation und Implantation von Zähnen. Die Implantation fälschlich extrahierter oder auch von anderen Personen entnommener Zähne gelingt ohne besondere Schwierigkeit, doch geht die Pulpa eines solchen Zahnes stets zugrunde. Die Einheilung besteht in einer partiellen periostalen Verwachsung und die Gebrauchsfähigkeit eines solchen Zahnes ist zeitlich beschränkt.

9. Die Transplantation drüsiger Organe. Bei der Transplantation drüsiger Organe sind zwei prinzipiell verschiedene Methoden zu unterscheiden, die getrennt betrachtet werden müssen.

Das ältere Verfahren besteht darin, daß die Organe oder mehr oder weniger umfangreiche, im allgemeinen aber nur kleine Teile derselben excidiert und in ein neues geeignetes Muttergewebe übertragen werden. In dieser Weise sind zahllose Versuche über die Transplantation von Leber, Milz, Niere, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Hoden, Ovarien, Thymus, Nebenniere, Speicheldrüse, Pankreas ausgeführt worden und als Transplantationsstellen dienten Unterhautzellgewebe, Peritoneum, Lymphdrüsen und die großen Körperdrüsen Leber, Niere, Milz, Knochenmark, Mamma u. a.

Die zweite, erst in neuerer Zeit experimentell begründete Methode versucht die Transplantation ganzer Organe durch Einschaltung in die Blutzirkulation mittelst Nahtvereinigung der zu- und abführenden Blutgefäße mit entsprechenden Arterien und Venen am neuen Standort.

Überblickt man die nach der ersten älteren Methode der Organtransplantation gemachten zahllosen Transplantationsexperimente, so ergeben sich einige leitende allgemeine Gesichtspunkte. Da die Parenchym-

zellen der drüsigen Organe zu den empfindlichsten Körperelementen gehören, die nur kurze Zeit die Ernährung entbehren können, ist es ohne weiteres verständlich, daß der freien Drüsentransplantation sehr enge Grenzen hinsichtlich der Größe gesteckt sind. Nur die oberflächlichen Zellschichten, die der sofortigen Ernährung durch die Gewebsflüssigkeit zugänglich sind, bleiben erhalten und sind günstigen Falles zu mehr oder weniger ausgedehnten Regenerationsvorgängen befähigt. Die zentralen Teile verfallen, bevor die Zirkulation durch neue Vaskularisation erschlossen ist, der Nekrose und Resorption. Daraus ergibt sich zunächst, daß kleine Stücke und dünne Scheiben die besten Einheilungsbedingungen bieten, daß der Erfolg ferner auch abhängt von den Ernährungsbedingungen, die der neue Mutterboden bietet und daß das gefäßreichste Gewebe der geeignetste Boden ist. Noch wichtiger als letzteres ist *(Lubarsch)* die Widerstandsfähigkeit des zu transplantierenden Gewebes, kurz gesagt, seine Transplantierbarkeit an sich; denn wir beobachten ganz allgemein, daß sich die verschiedenen Organe unter sonst ganz gleichen Bedingungen gegenüber der Transplantation ganz verschieden verhalten.

Für diesen Unterschied ist nach *Ribbert* maßgebend die Funktion der Drüsensubstanz. Eine Drüse kann im allgemeinen nur tätig sein, wenn sie ihr Sekret abgeben kann; andernfalls atrophiert sie. Daher können mit Erhaltung der Funktion nur solche Drüsen transplantiert werden, welche am neuen Standort die Bedingungen ihrer Tätigkeit finden. Ein solches Organ ist die Schilddrüse. Sie hat nur eine innere Sekretion. Ihr Sekret wird auf dem Blutwege und Lymphwege resorbiert und dem Organismus zugeführt. Dieselben Bedingungen findet sie auch nach ihrer Transplantation. Wir können nach diesem Gesichtspunkt die drüsigen Organe hinsichtlich ihrer Transplantierbarkeit nach *Payr* in drei Gruppen einteilen:

a) Drüsen mit vorwiegend innerer Sekretion, die wahrscheinlich eine hohe Selbständigkeit im Haushalt des Organismus und Unabhängigkeit vom Nervensystem besitzen (die Rolle des Nervensystems ist für die funktionellen Transplantationen allerdings ein noch völlig unerforschtes Gebiet) und sich daher gut für die freie Transplantation eignen. Hierher gehören: Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Thymus, Ovarien.*

b) Drüsen mit einer gemischten (inneren und äußeren) Sekretion, zum Beispiel Pankreas und Hoden, die sich noch in gewissem, aber wesentlich geringerem Grade für die Transplantation eignen, und

c) Drüsen mit vorwiegend äußerer Sekretion: Niere, Leber, Speicheldrüse, die sich der freien Transplantation gegenüber völlig refraktär verhalten.

Nach diesen einleitenden allgemeinen Bemerkungen kann ich mich hinsichtlich der Transplantation der einzelnen Drüsen kurz fassen.

Die zahlreichsten Transplantationen sind mit der Schilddrüse ausgeführt worden, nachdem die Erkenntnis der Cachexia thyreopriva, des Myxödems und des Kretinismus als Ausfallserscheinungen der Schilddrüsenfunktion den Gedanken nahe legten, die Heilung durch Verpflanzung von Schilddrüsensubstanz herbeizuführen. Die zahlreichen Implanta-

---

* Auch der Mamma kommt nach *Ribbert* eine innere Sekretion zu, zu der zur Zeit der Laktation sich eine äußere hinzugesellt.

tionen tierischen Materials führten, wie erwähnt, zu dem Ergebnis, daß das körperfremde Material nach seiner Einheilung resorbiert wurde und, so lange sein Vorrat reichte, eine Besserung der Krankheitserscheinungen bewirkte. Von einer Dauerwirkung konnte keine Rede sein. Erst durch Verwendung autoplastischen oder homoplastischen Materials gelang es, nachdem die Versuche von *Schiff, Enderlen, Sulken, Christiani* und anderen nur einen zeitlich beschränkten Erfolg gezeitigt hatten, zuerst *Eiselsberg*, bei einer Katze eine Schilddrüse zu dauernder funktioneller Einheilung zu bringen. Die Technik der Schilddrüsenimplantation wurde dann wesentlich verbessert durch *Payr*, der die Milz als Implantationsort wählte. Die Milz gewährt einerseits die günstigsten Ernährungsbedingungen und andrerseits auch wohl besonders günstige Resorptionsbedingungen für die wirksamen Stoffe der Schilddrüse. Bei der Milzimplantation ist am dritten bis fünften Tage die Grenze der eintretenden Degeneration ausgebildet und es beginnen sodann die Regenerationsvorgänge in der erhaltenen Randzone. Die Grenze der stattfindenden Regeneration ist etwa in der dritten bis fünften Woche erreicht. Gestützt auf erfolgreiche Tierexperimente, hat *Payr* zum ersten Male am Menschen eine Schilddrüsenimplantation ausgeführt, und zwar mit einem partiellen, aber dauernden funktionellen Erfolg.

Auch die Transplantation der Epithelkörperchen besitzt ein hohes chirurgisches Interesse, nachdem ihre Beziehungen zur Tetanie als Ausfallserscheinung geklärt worden sind. Doch sind außer Mitteilungen von *Garré* und *Eiselsberg*, die über Besserung chronischer Tetanie berichtet haben, noch keine weiteren Resultate bekannt geworden. Ebenso liegen über die Transplantation von Nebennieren, die von *Poll, Kreidt, Christiani, Schmieden, Stilling, Haberer* und *Stöck* ausgeführt worden sind, soweit es sich um freie Transplantationen, nicht um Verlagerung mit erhaltenem Gefäßstiel handelt, noch keine greifbaren Erfolge vor, wenn auch Nebennierengewebe noch nach Jahren nachweisbar war und als Regenerationsvorgänge zu deutende Zellbildungen beobachtet wurden.

Sehr zahlreich sind die Transplantationsexperimente mit Ovarien. Nach den Arbeiten von *Knauer, Halban* und *Grigorieff* gelingt die Ovarientransplantation ins Peritoneum am besten durch Replantation, aber auch die Implantation homoplastischen Materials mit vollem funktionellen Erfolg hinsichtlich der Erhaltung der sekundären Geschlechtscharaktere und normaler Ausbildung der Genitalien. Regenerationsvorgänge, Follikelbildung und Eireifung wurden histologisch beobachtet. *Grigorieff* hat sogar viermal nach homoplastischen Ovarientransplantationen Gravidität erhalten.

Die Transplantation der Hoden, die wie die Ovarientransplantation wegen der Beeinflussung der sekundären Geschlechtscharaktere und besonders der Psyche von großer praktischer Bedeutung wäre, selbst wenn man zunächst von einer äußeren Funktion absieht, führt uns in die zweite Organgruppe mit gemischter, teils innerer, teils äußerer Sekretion. Wir sehen sofort, daß die freie Transplantation auf größere Schwierigkeiten stößt. *Goebel, Herlitzka* und *Foà* erhielten nur negative Resultate und *Ribbert* konnte bei Kaninchen das allmähliche Zugrundegehen zunächst unter Vereinfachung des Baues der Samenkanälchen bis zu völligem Schwund der Epithelien verfolgen. *Lode, Foges* und *Hanau* erhielten ein positives

Resultat hinsichtlich der Einheilung und funktionellen Erhaltung der sekundären Geschlechtscharaktere bei Hähnen, aber nur bei Replantationen autoplastischen Materials. Wie weit man selbst bei einer hinsichtlich der inneren Sekretion funktionell gelungenen Hodentransplantation noch von dem Ziele einer äußeren Sekretion entfernt wäre, läßt uns das Krankheitsbild des Kryptorchismus erkennen. Beim kryptorchistischen Hoden ist Innervation und Abflußmöglichkeit des Sekretes erhalten. Trotzdem schreitet in dem an pathologischer Stelle liegenden Hoden nach den Untersuchungen von *Finotti* die Zellreifung nur bis zum Stadium der Spermatogonien fort. Nur nach einer im jugendlichen Alter ausgeführten Verlagerung an die normale Stelle tritt die volle Zellentwicklung bis zu befruchtungsfähigen Spermatozoen ein. Um die Transplantationen der Geschlechtsorgane abzuschließen, sei noch erwähnt, daß es *Ribbert* gelungen ist, bei einem jungen Meerschweinchen die Milchdrüse auf das Ohr zu überpflanzen. Sie lieferte bei späterer Gravidität ein Sekret.

Die Transplantation von Pankreasgewebe, dessen innere Sekretion durch *Minkowskis* Entdeckung des Pankreasdiabetes erwiesen ist, hat von diesem Gesichtspunkt wenigstens ein theoretisches Interesse. *Martina* ist es in einem nicht veröffentlichten Versuch gelungen, einen pankreasexstirpierten Hund, bei dem Pankreasgewebe in die Milz transplantiert war, trotz Diabetes 152 Tage am Leben zu erhalten.

Bei Speicheldrüsenplantation wurde von *Ribbert* und *Lubarsch* eine allmähliche Vereinfachung des Baues der anfangs erhalten gebliebenen Drüsenschläuche zu einem niederen, einfachen Epithel beobachtet, von dem schließlich nur Reste im neugebildeten Bindegewebe erhalten blieben.

Bei Lebertransplantationen blieb nach *Ribbert* und *Lubarsch* nur das Epithel der kleinen Gallengänge erhalten, während transplantiertes Nierengewebe *(Lubarsch, Alessandri)* völlig der Resorption verfiel. Es handelt sich hier eben um unteilbare Organe, die, um in Funktion bleiben zu können, ihr Sekret abführen müssen und ohne Möglichkeit einer Funktion dem Untergange verfallen.

Ein Überblick über die aufgezählten wesentlichsten Erfolge und Mißerfolge der freien Drüsentransplantation läßt erkennen, daß dieselbe trotz mancher günstigen Ergebnisse doch an sehr enge Grenzen gebunden ist. Über eine gewisse Größe lebensfähig übertragbaren Gewebes kommt man nicht hinaus und eine Reihe von Organen sind der Transplantation in jener Form wegen der Aufhebung ihrer Funktion überhaupt unzugänglich.

Ganz andere Aussichten eröffnet die zweite neuere Methode, welche, wie schon erwähnt, darauf beruht, durch Vereinigung der Arterien und Venen mit entsprechenden Gefäßen am neuen Standort ein ganzes Organ sofort in den vollen Blutkreislauf einzuschalten. Eine Ernährungsunterbrechung erleiden die Organzellen hierbei also nur während der Zeit, welche eine derartige allerdings schwierige Operation in Anspruch nimmt (nach Angabe der Autoren 1—1½ Stunden). Die Erhaltung des ganzen Organs eröffnet ferner die Möglichkeit, den Sekreten und Exkreten den normalen Abfluß zu verschaffen und damit auch die Funktion, die Grundbedingung des Lebens der Organe, zu ermöglichen. Wie sich die Funktion auf diese Weise transplantierter Organe, die ja notwendigerweise den Zusammenhang mit dem Nervensystem ver-

lieren, auf die Dauer gestaltet, das ist vorläufig noch ein völlig unerforschtes Gebiet.

Vorbedingung für die Transplantationstechnik ist allerdings die Möglichkeit der Gefäßnaht und die Möglichkeit freier Gefäßtransplantation, da bei der Verpflanzung der Organe längere Stücke des zu- und abführenden Gefäßsystems mit übertragen werden müssen. Die Wichtigkeit dieser Vorbedingungen erfordert es, mit einigen Worten näher darauf einzugehen.

Die Technik der Gefäßnaht ist von *Gluck* und *Murphy* in die Chirurgie eingeführt worden und war in neuerer Zeit vielfach Gegenstand sorgfältiger Bearbeitung. *Payr* hat für die Gefäßvereinigung ringförmige Magnesiumprothesen angegeben, die die endständige Vereinigung der Gefäßlumina nach dem Invaginationsverfahren ermöglicht. Nach seiner Methode arbeiteten *Höpfner, Ullmann* und *Exner*. Die freie Naht der Gefäßlumina sowohl der Venen wie der Arterien ist dann besonders von *Carrel* und *Guthrie* und nach ihrer Methode weiter von *Stich, Maccas* und *Dowmann* ausgebildet worden. Der springende Punkt der endständigen freien Gefäßnaht besteht darin, die runde Circumferenz durch drei Haltefäden in drei gerade Linien zu verwandeln, die je durch eine feine fortlaufende Naht vereinigt werden können. Es gelingt auf diese Weise, Gefäße mit einem Lumen von 1 *mm* Weite endständig zu vereinigen.

Die Versuche über freie Gefäßtransplantation haben ergeben, daß die Blutgefäße, Venen sowohl wie Arterien, ein außerordentlich günstiges Objekt für die freie Transplantation sind. Es beruht dies wohl auf dem Zusammentreffen mehrerer günstiger Momente. Die Endothelien finden in der unmittelbaren Berührung mit dem Blutstrom sofort die besten Ernährungsbedingungen, die fibrillären und elastischen Elemente besitzen eine erhebliche Resistenz. Die glatte Muskulatur ist widerstandsfähiger als die quergestreifte und läßt sich nach *Payrs* Untersuchungen noch mehrere Tage nach der Entnahme der Gefäße elektrisch reizen.* Die geringe Dicke der Gefäßwand entspricht überhaupt den Erfordernissen einer baldigen Ernährung nach ihrer Verpflanzung. Immerhin sind auch in der Wand transplantierter Gefäße nach *Wards* Untersuchungen Degenerationen nachweisbar. Das elastische Gewebe bleibt bei homoplastischem Material vollkommen erhalten. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß auch artfremde Gefäße einheilen können, aber der Resorption verfallen und durch fibröses Gewebe ersetzt werden *(Ward)*, ohne daß allerdings eine Funktionsunterbrechung eintritt. Selbst die Einheilung einer in Formalin gehärteten Arterie ist mit Erhaltung des Blutkreislaufes und ohne Thrombenbildung gelungen *(Lewin* und *Larkin)*.

Als Aufgaben der freien Gefäßtransplantation in der Chirurgie kommen zurzeit folgende in Betracht: Deckung wandständiger Gefäßdefekte oder Ersatz eines größeren Kontinuitätsverlustes (Resektion bei malignen Neubildungen oder Aneurysmen, Zerreißung bei schweren Verletzungen). Ferner ist mittelst der freien Gefäßtransplantation eine vitale Drainage pathologischer Flüssigkeitsansammlungen in den Körperhöhlen und Ableitung

---

* Wegen der Widerstandsfähigkeit der Gefäße und der Schwierigkeit, geeignetes homoplastisches Material zu erhalten, käme gerade für die Gefäßtransplantation die Verwendung von frischem Leichenmaterial in Betracht.

derselben innerhalb des Körpers in ein anderes resorptionsfähiges Gebiet möglich. Eine solche vitale Dauerdrainage hat *Payr* zum ersten Male beim Hydrocephalus, allerdings nur mit einem vorübergehenden Erfolg, angewendet. Das in einen Seitenventrikel eingeführte Gefäß wird in den Sub- und Epiduralraum oder durch eine Knochenlücke unter die Haut, eventuell sogar mit schräger, sich ventilartig verhaltender Einmündung direkt in einen Hirnsinus geleitet.

Um nun zum Thema der Organtransplantation mittelst der Gefäßnaht zurückzukehren, ist zunächst hervorzuheben, daß wir die Ausarbeitung ihrer Technik vor allem der gemeinsamen Arbeit von *Carrel* und *Guthrie* verdanken, nach deren Methode an der *Garré*schen Klinik *Stich* seine erfolgreichen Experimente ausgeführt hat.

Transplantationen mittelst der Gefäßnaht sind bisher mit funktionellem Erfolge ausgeführt worden an Nieren, Nebennieren, Schilddrüsen und Ovarien. Die Organe stammten von demselben Tier oder von anderen Tieren derselben Art. Die excidierten Organe wurden entweder an derselben Stelle replantiert oder auf entsprechende Gefäße an anderen Körperstellen übertragen, zum Beispiel die Nierengefäße auf die Arteria carotis und Vena jugularis oder die Arteria und Vena iliaca. Die Vereinigung der Gefäße kann nach drei verschiedenen Methoden ausgeführt werden:

a) durch endständige Naht oder

b) durch Ausschneidung von Endstücken aus Aorta und Cava mit den Mündungen der Stielgefäße des Organs und Einfügung dieser Gefäßwandplatte in entsprechend angelegte Öffnungen anderer großer Gefäße,

c) durch Einfügen ganzer Abschnitte von Aorta und Cava in ihrem vollen Umfang mit den Mündungsstellen der Organgefäße in entsprechend ausgeschnittene Lücken der Aorta und Cava eines anderen Tieres.

Für die Ausführung der Aufpfropfung eines solchen Gefäßwandstückes in einem Wanddefekt ist von Wichtigkeit, daß die Intima des ersteren der Öffnung im zweiten Gefäßrohr von außen glatt aufliegt, da das Hineinragen adventitiellen Gewebes in den Blutstrom zu Thrombenbildung Veranlassung gibt.

Hinsichtlich der Wiederherstellung der Funktion einer äußeren Sekretion sind besonders wichtig die gelungenen Nierentransplantationen. Die Beobachtungszeit bei einseitiger Nierentransplantation beträgt 5—6 Wochen. *Unger* hat sogar beide Nieren in Zusammenhang mit Aorta, Cava, Ureteren und Blase transplantiert und die Tiere bis 18 Tage am Leben erhalten. Es hat sich gezeigt, daß die transplantierte Niere sofort Urin sezerniert, der alle wichtigen Bestandteile des Harns enthält, ohne daß wesentliche pathologische Produkte im Harn auftreten. Nach *Stich* war eine erfolgreich transplantierte Niere histologisch unverändert, *Benda* fand Infarcierungen und Blutungen in der Nierensubstanz, doch war ein großer Teil des Nierengewebes ebenfalls normal erhalten.

10. Transplantation von Extremitäten. Von der Transplantation eines einzelnen Organes durch Wiederherstellung der Zirkulation bis zur Transplantation einer Extremität, eines ganzen Körperteiles, ist nur ein kleiner Schritt. Und tatsächlich ist es *Höpfner* bereits gelungen, das vollständig abgeschnittene Bein eines Hundes anzuheilen. Am 11. Tage ging das Tier während eines Verbandwechsels in Narkose zugrunde. Die genähten Gefäße waren frei von Thromben.

In einem Falle ist auch beim Menschen schon eine Heilung gelungen, die man in gewissem Sinne als Transplantation einer Extremität bezeichnen kann. Wenn an der unteren Extremität beide Hauptgefäßstämme durchtrennt sind, so ist das Glied dem Tode verfallen. In einem solchen Fall von gleichzeitiger Durchtrennung von Arterie und Vene, und zwar bei der Resektion eines Aneurysma arteriovenosum der Kniekehle hat *Lexer* durch die Magnesiumgefäßnaht die Extremität am Leben erhalten.

Die letztgenannten Transplantationen mittelst der Gefäßnaht befinden sich noch im Stadium des Tierexperimentes. Aber die überraschenden Erfolge der Versuche, die in letzter Linie doch angestellt sind, um für den Menschen brauchbare Transplantationsmethoden zu entdecken, lassen hoffen, daß die Zeit nicht mehr all zu fern ist, wo einzelnes in die chirurgische Technik Eingang finden kann, und daß die Organtransplantation uns in Zukunft noch mit manchem bisher als unerreichbar geltenden Erfolge überraschen wird.

---

20. VORLESUNG.

Fortschritte auf geburtshilflich-gynäkologischem Gebiet.*

Von

M. Henkel,

Greifswald.

Meine Herren! Seit dem Erscheinen des IX. Bandes der Deutschen Klinik (Geburtshilfliche und gynäkologische Vorlesungen) im Jahre 1904 wurde rastlos weitergearbeitet an dem Ausbau unserer Disziplin, und das erreichte Resultat ist ein ganz überraschend großes gewesen.

Kaum ein Kapitel aus der Geburtshilfe und Gynäkologie ist während dieser Zeit unberücksichtigt geblieben, viele sind ganz neu bearbeitet worden, gänzlicher Stillstand war nirgends.

Es ist unmöglich, im Rahmen dieses Vortrages auf alle die vielen Einzelheiten näher einzugehen, die neu zutage gefördert sind. Ich muß mich aus äußeren Gründen darauf beschränken, nur das hervorzuheben, was allgemeines und bleibendes Interesse hat, was von universeller Wichtigkeit ist.

So ist hinsichtlich der gynäkologischen Narkosenlehre zu erwähnen, daß die *Bier*sche Lumbalanästhesie immer mehr Anhänger gefunden hat, und daß man auch hier bemüht gewesen ist, durch weitere Verbesserung des Verfahrens die Gefahr auf ein Minimum zu reduzieren. Für allgemein segensreich wird die Lumbalanästhesie bei der Ausführung der abdominalen Carcinomoperation nach *Freund-Wertheim* gehalten; und es ist schon möglich, daß die Einschränkung der allgemeinen Narkose hierbei sehr dazu beigetragen hat, die Mortalität dieser Operation wesentlich herabzusetzen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Kranken, durch Lumbalanästhesie dem Trauma der Operation gegenüber empfindungslos gemacht, leichter und schneller den schweren Operationschok überwinden, und daß die Rekonvaleszenz infolgedessen früher einsetzen kann und eine bessere ist. Bei aufgeregten Kranken empfiehlt es sich, vor dem Einspritzen des Anaestheticums in den Spinalsack Scopolamin-Morphium subcutan zu geben, sie dadurch erst in einen Dämmerschlaf hinüberzuleiten, worauf dann der Effekt des Anaestheticums ein weit zuverlässigerer und andauernderer ist als ohne dieses Hilfsmittel; hierher gehört auch das Bestreben, den Geburtsschmerz durch Injektion von Scopolamin und Morphium auszuschalten.

Die vaginale Operationstechnik, die eine Reihe von Jahren wohl allgemein bevorzugt und vielfach auch forciert wurde, ist in ihrer An-

* Abgeschlossen Dezember 1908.

wendung wesentlich eingeschränkt worden, seitdem wir im Besitz der *Pfannenstiel*schen Schnittführung bei der abdominalen Köliotomie sind. Die angenommenen Vorzüge der vaginalen Technik bestanden bekanntlich darin, daß die Operation leichter überstanden wird, und daß sie in ihrem späteren Gefolge und Resultat durch das Auftreten von Hernien nicht beeinträchtigt wird. Demgegenüber steht aber das große Bedenken, daß es in schwierigen, oder richtiger gesagt in atypischen Fällen oft nicht möglich ist, die Operation in anatomisch korrekter Weise zu Ende zu führen; und so hat denn wohl jeder Operateur, der mit weit gezogener Indikation vaginal operiert hat, oft genug unkontrollierbare Nebenverletzungen erlebt, sei es des Darmes oder der Blase, oder aber es haben sich starke Blutungen eingestellt, die zu stillen nicht gelang, so daß die Kranken auf dem Operationstisch sich verblutet haben; gar nicht zu reden von den vielen Fällen, wo die vaginal begonnene Operation abgebrochen und durch sich anschließende Eröffnung der Bauchhöhle von oben her beendet werden mußte. Das alles sind offenkundige Nachteile des vaginalen Operationsverfahrens, die nunmehr überwunden sein dürften, zum Nutzen, wie ich glaube, der vaginalen Technik selbst. Denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß für viele Fälle der vaginale Weg bei der Operation der richtige ist; deswegen, weil er am schonendsten und sichersten die Patientin von ihren Beschwerden befreit; sehr wichtig und oft nicht ganz leicht ist die Differentialindikation für den zu wählenden Operationsweg zu stellen.

Die abdominale Köliotomie hat aber seit Einführung des *Pfannenstiel*schen Schnittes außerordentliche Fortschritte gemacht, weil wir jetzt unberücksichtigt um die Gefahr der Hernienbildung anatomisch und vor allem konservativ operieren können, wo früher das vaginale Verfahren zu einem nicht begründeten Radikalismus geführt hätte. Dadurch daß man den *Pfannenstiel*schen Querschnitt in beliebiger Höhe anlegen kann, ist die nutzbare Verwendung desselben eine ungleich vielseitigere; nur dann muß man auf ihn verzichten, wenn es sich um die Entfernung großer oder größter Tumoren handelt, weil er für diese nicht den genügenden Zugang abgibt. Irgendwelche nachteilige Folgen, auch bei ausgedehnter Ablösung der Fascie von der Muskulatur, habe ich nie gesehen, vor allem nie Nekrose der Fascie; desgleichen wurde bei aseptischer Operation nie Störung in der Wundheilung der Fasciennaht beobachtet. Abgesehen von der Erzeugung idealer Narben nach Laparotomien und dem so gut wie absolut sicheren Schutz gegenüber der Entstehung von Hernien, bietet diese Schnittführung noch einen besonderen Vorteil, der meiner Überzeugung nach noch immer nicht hoch genug geschätzt werden kann, und diesen sehe ich darin, daß eine nach *Pfannenstiel* Laparotomierte unbesorgt und ohne jede Bandage am Tag nach der Operation das Bett verlassen kann. Eine Beeinträchtigung der Wundverhältnisse, so kompliziert sie theoretisch auch sein mögen, kommt praktisch dadurch nie zustande, weil jede Erschütterung, jede Ausdehnung des Leibes kompensiert wird durch die Naht der Recti und der quer darüber vereinigten Fascie, so daß ein Auseinanderweichen der Naht von vornherein ausgeschlossen ist.

Damit komme ich auch gleichzeitig zu der Besprechung eines sehr wichtigen therapeutischen Verfahrens der letzten Jahre, nämlich zu der Frage: soll man Operierte früh aufstehen lassen, oder soll man auch

weiter bei den alten Vorschriften bleiben, nach denen Operierte 14 Tage oder länger das Bett in der Rekonvaleszenz zu hüten haben?

Ich bin weit entfernt, zu dieser Frage eine apodiktische Stellung einzunehmen, etwa in dem Sinne, daß ich prinzipiell darauf dränge, daß Operierte am 1. Tage oder am 2. nach der Operation das Bett verlassen müßten. Zunächst einmal besteht ein großer Unterschied zwischen abdominal oder vaginal Operierten. Auf Grund meiner jetzt ziemlich ausgedehnten Erfahrung, die sich über eine Reihe von Jahren erstreckt, habe ich als richtig erkannt, daß zunächst einmal Laparotomierte insofern besser daran sind, als sie das Frühaufstehen besser vertragen als vaginal Operierte; und eine Patientin, die wegen einer rein aseptischen Erkrankung (Myom, Ovarientumor etc.) operiert worden ist, kann unbesorgt am Tage nach der Operation aufstehen. Überall da aber, wo beim Operieren entzündliches, infiltriertes Gewebe angetroffen ist, oder wo ausgedehnte Wunden im Bereich des Parametriums sich nicht vermeiden ließen, halte ich es für richtiger, das Aufstehen bis auf diejenige Zeit zu verschieben, wo die Entstehung von parametritischen Exsudaten nicht mehr zu befürchten ist. Die Kontrolle bietet das Befinden, Puls und Temperatur. Bei vaginaler Operationstechnik, namentlich wenn es sich um eine radikale Operation handelt, sind die Läsionen des Beckenzellgewebes unzweifelhaft größer als bei abdominalen Operationen. Außerdem, und das halte ich auch für einen wichtigen Punkt, läßt sich die Asepsis bei abdominalen Operationen viel exakter durchführen als als bei vaginalen. Alles Gründe, die es erklären, weshalb ich bei vaginalen Operationen, die ich früh aufstehen ließ, öfter Exsudat, Fiebersteigerung beobachtet habe. Nach aseptisch verlaufenen Laparotomien ist das alles nicht zu befürchten, und man kann voll zum Nutzen der Kranken die Vorteile, die das Frühaufstehen für sie bedeutet, in Anspruch nehmen.

Besonders segensreich hat sich das Frühaufstehen nach Myomoperationen erwiesen. Hiernach habe ich nie eine Komplikation, das Auftreten von Thrombose, Embolie beobachtet, wohl aber konnte ich regelmäßig feststellen, daß die Frauen sich unendlich viel schneller erholten und in den Besitz ihrer Kräfte gelangten, als es früher der Fall war, wo ich die Kranken die vorschriftsmäßige Zeit im Bett festhielt; namentlich bei ausgebluteten Myomen hat sich das bewährt.

Bezüglich des Frühaufstehens ist nun zu betonen, daß dieses nicht gleichbedeutend ist mit Herumlaufen und gar nicht zur Ruhe kommen der Kranken. Es heißt vielmehr, daß namentlich am ersten Tag nach der Operation die Kranke nur ihr Bett verläßt und in einen bequemen Lehnstuhl, der gut gepolstert und mit einer verstellbaren Rückenlehne versehen ist, übersiedelt. Mit dem Zunehmen der Kräfte stellt sich von selbst der Wunsch nach Bewegung ein, den man natürlich unter entsprechender Kontrolle in vorsichtiger Weise wohl erfüllen kann. In dieser vorsichtigen und wie ich glaube kritisch begründeten Weise kann man nicht nur, sondern soll man frisch Operierte aufstehen lassen und wird sicher dabei den Dank der Kranken ernten. Das Verfahren selbst, so jung es auch noch ist, hat doch schon zahlreiche Anhänger gewonnen und dürfte als ein wichtiges Mittel, die Rekonvaleszenz abzukürzen, unbemittelte Frauen wieder schneller erwerbsfähig zu machen, zu betrachten sein, auf das derjenige, der den Nutzen desselben kennen gelernt hat, nicht wieder verzichten wird.

Die Antisepsis und Asepsis, die uns auf dem Gebiete der allgemeinen Chirurgie und der operativen Gynäkologie zu so außerordentlich großen, früher nie geahnten Fortschritten verholfen hat, hat auch einen wesentlichen Umschwung in der operativen Geburtshilfe hervorgerufen.

Dies ist wohl einer der Hauptgründe, weshalb sich innerhalb der letzten Jahre das Hauptinteresse der Gynäkologen auf die Geburtshilfe konzentriert hat, auf ein Gebiet also, das als abgeschlossen erschien sowohl hinsichtlich der Indikationsstellung, wie der technischen Ausführung der Operation selbst. Jahrelang hat der Stillstand angehalten, bis jetzt in den letzten 4 Jahren allgemeine Mitarbeiterschaft die Situation gegen früher gänzlich verschoben hat.

Nicht mehr so ausschließlich, wie es früher der Fall war, steht heute bei der Indikationsstellung das Wohl der Mutter im Vordergrunde, sondern, gestützt eben auf die Zuverlässigkeit unserer Asepsis und unserer antiseptischen Maßnahmen, unseres besseren technischen Könnens, fühlen wir uns verpflichtet, auch die Interessen des Kindes mehr zu berücksichtigen.

Und so sind denn in den letzten Jahren nicht nur verschiedene geburtshilfliche Verfahren als zum Teil neu hinzugekommen, sondern es ist auch die Indikationsstellung für gewisse andere, bisher wenig geübte Operationen wesentlich erweitert worden.

Sehr bemerkenswert und lehrreich ist nach der Richtung hin ein von *Fritsch* veröffentlichter Fortbildungsvortrag; lehrreich, weil hier ein erfahrener und kritischer Geburtshelfer Vergangenes und neu Hinzugekommenes gegenüberstellt, und seine langjährigen Erfahrungen, die er an einem großen Material, immer in maßgebender Stellung von dem Gesichtspunkt des Lehrers aus, sammeln konnte, zu allgemeinem Nutzen veröffentlicht.

Es ist interessant, dabei zu erfahren, daß schon seit gut 100 Jahren bei der Eklampsie die schnelle Entleerung des Uterus als indiziert erachtet wurde. Aber wenn die Situation nicht so lag, daß die mütterlichen Weichteile vorbereitet waren, so blieb die Durchführung des als richtig erkannten Gedankens nichts weiter als eine ideale Theorie, die man nicht in die Wirklichkeit umwandeln konnte, weil der Versuch dazu gleichbedeutend mit dem sicheren Tode der Kranken gewesen wäre.

Heute sind wir in der Tat so weit, daß wir Eklamptische in jeder Phase der Geburt entbinden können; gleichviel ob es sich um Erstgebärende oder um Mehrgebärende handelt, gleichviel ob die Geburt noch ganz im Beginn, die Portio noch völlig erhalten ist, oder ob der Kopf auf dem Beckenboden steht.

Auch die Komplikationen, die sich früher bei engem Becken in solchen Fällen boten, sind überwunden: wissenschaftliche Erkenntnis, moderne Asepsis, moderne Technik haben uns gelehrt, allen diesen Eventualitäten aus dem Wege zu gehen, oder sie zu überwinden; jedenfalls aber die Prognose des Falles zu verbessern. Wäre dieser Gesichtspunkt Allgemeingut, so stände es noch viel günstiger hinsichtlich der Prognose. Bei der Eklampsie wird z. B. jetzt noch viel kostbare Zeit mit unnötigem Warten hingebracht, so daß der rechte Zeitpunkt zur Operation schon vielfach verstrichen ist, da das Eklampsiegift mit großer Schnelligkeit zu einer schweren Schädigung des mütterlichen Organismus führt. Ein abwartendes Verfahren bei der Eklampsie ist daher heute gewiß nicht richtig,

sondern in allen Fällen die sofortige Entbindung nach dem ersten Anfall zu fördern.

Die Placenta praevia stellte und stellt noch heute trotz der allgemein ausgeführten Behandlung mit der Wendung nach *Braxton Hicks* eine der gefährlichsten Komplikationen der Schwangerschaft und Geburt vor; auch diese wird durch bessere Kenntnis über die vorliegende Anomalie, genaueres Krankheitsstudium und nicht zuletzt durch den glänzenden Ausbau der geburtshilflichen Operationslehre in ihrer Gefahr wesentlich eingedämmt.

Groß ist die Zahl der Operationen, die dem Geburtshelfer heute zu Gebote stehen. Zange und Wendung haben ihre alten und bewährten Indikationen behalten, hinzugekommen sind als neue Operationen, resp. nach allen Richtungen hin weiter ausgebaut, die Hebosteotomie, die Symphyseotomie, der vaginale und klassische und schließlich noch der suprasymphysäre (cervicale, extraperitoneale) Kaiserschnitt. Jedes einzelne Operationsverfahren hat seine Vorzüge und jedes auch seine bestimmte Indikation, so daß es durchaus verkehrt wäre, von einer Rivalität zwischen den einzelnen Verfahren zu sprechen. Auch der Hinweis, daß ein oder das andere Verfahren mehr Verletzungen macht, dürfte nicht stichhaltig sein, denn wenn wir die Gefahr erkennen, werden wir sie auch vermeiden und uns nur leiten lassen von dem großen Gesichtspunkte: welchen besonderer Vorteil in der Hauptsache hat die zu wählende Operation für die Kreißende? Es müssen in jedem einzelnen Fall alle Nebenumstände berücksichtigt werden; es ist wichtig, zu wissen, handelt es sich um eine Erstgebärende oder um Mehrgebärende, liegt eine Beckenverengerung vor, steht dieselbe in einem großen Mißverhältnis zu der Größe des in Frage kommenden kindlichen Schädels, ist der Fall infiziert, ist auf die Geburt eines lebenden Kindes ein besonderer Wert zu legen? Das alles sind Dinge, die die Indikationsstellung für die geburtshilfliche Operation im wesentlichen beeinflussen werden, ganz abgesehen von dem Resultat des durch die Untersuchung erst zu erhebenden speziellen geburtshilflichen Befundes. Auf diese Weise entstehen ständig wechselnde Kombinationen, denen gerecht zu werden die größte Befriedigung bereiten muß.

Cervicaler Kaiserschnitt.

Im Jahre 1906 berichtete *Frank* in Köln über 13 Fälle, die er mittelst des suprasymphysären Entbindungsverfahrens ohne Todesfall einer Mutter entbunden hatte. Dieses Entbindungsverfahren besteht darin, daß zunächst mit dem *Bardenheuer*schen Schnitt die Bauchdecken etwas oberhalb des oberen Schamfugenrandes quer durchtrennt werden. Darauf wird das Peritoneum des Uterus nach oben zurückgeschoben und hernach wieder mit dem Parietalperitoneum durch Naht vereinigt, woran sich die quere Durchtrennung der Uteruswand im Bereich des unteren Uterinsegmentes anschließt. Die Extraktion des Kindes wurde namentlich auch in den späteren von *Frank* veröffentlichten Fällen mit einer extra dazu konstruierten Zange vorgenommen. Die Expression der Placenta ließ sich meist mit dem *Credé*schen Handgriff unschwer ermöglichen; nach ihrer Entfernung wurde die Uteruswunde genäht und ebenfalls die Bauchwunde. Bei dieser Art der Durchtrennung der Bauchwand ist zu berücksichtigen,

daß die Muskeln nicht von ihrer Ansatzstelle am oberen Symphysenrande losgelöst werden, sondern daß ein Stumpf derselben stehen bleibt, um die Muskelenden nachher gut vernähen zu können; dasselbe gilt auch für die Fascie. Um Sekretstauung zu vermeiden, drainierte *Frank* das Cavum uteri mit einem Jodoformgazestreifen, der mit steriler Gaze umwickelt war. *Frank* hält dieses Entbindungsverfahren für angebracht, wenn eine Gefahr für Mutter oder Kind besteht und die Entbindung auf vaginalem Wege nicht die Erzielung eines lebenden Kindes garantiert, dann aber auch wegen absolut zu engen Beckens. Bei nur geringem Mißverhältnis zwischen Kopf und Becken lehnt *Frank* die Operation ab, da er für alle diese Fälle in der Beckenerweiterung keine größere Gefahr erblickt.

Der wesentlichste Punkt in der Indikationsstellung für die suprasymphysäre Entbindung ist die Empfehlung derselben bei allen infizierten Fällen und bei solchen, wo eine Infektion bislang zwar weder sicher nachweisbar resp. vorhanden, doch aber mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist. Anfangs schien der Vorschlag von *Frank* nicht viel Beifall zu finden, bis durch *Sellheims* Verdienst die Indikationsstellung für diese Operation eine allgemeinere wurde. Es würde zu weit führen, wenn ich auf alle Einzelheiten und auf den Werdegang dieser Operation näher eingehen wollte, schon weil es heute unmöglich ist, ein abschließendes Urteil zu geben, ob die Operation mit der Indikationsstellung von *Frank* überhaupt beibehalten wird, oder aber ob sie nicht als konkurrierende Operation für den klassischen Kaiserschnitt diesen immer mehr in den Hintergrund drängen wird. Zunächst einmal sind von der *Frank*schen Indikationsstellung mittlerweile diejenigen Fälle fallen gelassen worden, bei denen Infektion bereits eingetreten ist.

Baumm hat durch Veröffentlichung zweier einschlägiger Fälle bewiesen, daß der *Frank*sche Kaiserschnitt nicht dasjenige ideale Entbindungsverfahren für fiebernde Kreißende ist, welches Mutter und Kind in gleicher Weise sicher zu retten vermag. Eine von seinen Frauen ist gestorben, und bei der anderen gelang es nur mit Mühe, der schweren Infektion Herr zu werden.

Unsere allgemeinen Erfahrungen lehren uns, daß das Peritoneum mit infektiösem Material sich leichter abfindet als das Zellgewebe; aus diesem Grunde muß schon von vornherein der cervicale Kaiserschnitt mit allen seinen verschiedenen Modifikationen, die aber sämtlich zu einer mehr oder weniger ausgedehnten Läsion des Beckenzellgewebes führen, hinsichtlich der ganz allgemeinen Indikationsstellung für infizierte Fälle bedenklich sein. Aus alledem, bin ich überzeugt, wird man auch in Zukunft bei infizierten Fällen den Kaiserschnitt in jeder Form ablehnen müssen, solange wir nicht in der Lage sind, frühzeitig und vor allem mit absoluter Sicherheit die Infektionsdiagnose zu stellen. Fieber unter der Geburt bedeutet noch längst nicht, daß eine wirkliche puerperale Infektion im Sinne einer sich entwickelnden Sepsis vorhanden ist. Solange wir hier nicht ganz exakt entscheiden können, ist es praktisch richtiger, die Infektionsgefahr für die Mutter ernster zu nehmen und bei der Entbindung das Interesse der Mutter demjenigen des Kindes voranzusetzen. Abgesehen von der Infektionsgefahr ausgedehnter Beckenzellgewebswunden entstanden bei der Forcierung der extraperitonealen Durchführung dieser Operation gelegentlich auch noch erheblich starke Blutungen, gegen die nicht anders

Herr zu werden war, als durch den völligen Verzicht auf das *Frank*sche Entbindungsverfahren und durch Übergehen zu dem alten klassischen Kaiserschnitt.

Als Ersatzoperation für den klassischen Kaiserschnitt bietet der cervicale mit gleicher Indikationsstellung manchen Vorteil, namentlich wenn man den *Pfannenstiel*schen Schnitt damit kombiniert. Es würde dann das Operationsverfahren darin bestehen, daß man den Fascienquerschnitt macht, die Muskeln in der Mitte auseinander nimmt, das Peritoneum oberhalb der Blase quer spaltet und nun das Blasenperitoneum von dem Uterus vorsichtig zurückschiebt. In manchen Fällen läßt sich das ohne weiteres ohne Eröffnung der Bauchhöhle ausführen, wenn nämlich die Blase nach unten hinter die Symphyse verlagert ist, so daß man gleich an die Umschlagstelle des Peritoneums im Bereich des vorderen Douglas kommt. Wenn dies nicht möglich ist, ist es am besten, nach Eröffnung der Bauchhöhle mit dem Faszienquerschnitt das Peritoneum an der vorderen Uteruswand quer zu durchtrennen und dasselbe nach oben und unten hin vorsichtig abzuheben, bis genügend großer Raum zur Eröffnung der Cervix geschaffen ist. Hierauf wird die Cervix in der Mitte in einer Länge von ca. 10 *cm* gespalten und das Kind durch diese Öffnung entwickelt. Die Entfernung der Placenta wird nach erfolgter Lösung derselben durch den *Credé*schen Handgriff leicht erreicht; danach Schluß des cervicalen Schnittes und Wiedervereinigung des Peritoneums darüber.

Der Vorteil dieses cervicalen Kaiserschnittes gegenüber dem klassischen ist darin zu sehen, daß die Expression der Placenta mehr dem physiologischen Mechanismus entsprechen würde, während die Entfernung der Placenta nach Ausführung des klassischen Kaiserschnittes häufig auf eine manuelle Lösung derselben herauskommt, wenngleich dies ja bei aseptischen Operationen nicht allzu viel zu bedeuten hätte. Auch die Schnittführung bei der Spaltung des Uterus läßt in der Regel den Sitz der Placenta vermeiden. Dem cervicalen Kaiserschnitt ist nach der Richtung hin der Vorzug vor dem klassischen zu geben, daß die Rekonvaleszenz entschieden eine bessere ist und daß Komplikationen, wie wir sie nach klassischem Kaiserschnitt öfters sehen (Verlagerung und Adhärenzen des Uterus, Verwachsungen mit Darmschlingen sowohl als mit der Bauchwand), vermieden werden. Auch das große Risiko, daß im Wochenbett bei einer sonst aseptisch verlaufenen Operation die Infektion der Bauchhöhle entlang der Schnittwunde im Uteruskörper erfolgen kann, ist beim cervicalen Kaiserschnitt nicht vorhanden. Störungen in der Rückbildung des puerperalen Uterus sind ebenfalls nicht von so gefährlicher Nebenbedeutung. Dann weiter liegt ein großer Vorteil darin, daß die Gefahr der Hernienbildung unter Anwendung des *Pfannenstiel*schen Schnittes so gut wie ausgeschlossen worden ist. Gegenüber der Indikationsstellung von *Frank* und der vielleicht zu weit gehenden von *Sellheim* ist die *Pfannenstiel*sche wohl die richtige und als diejenige anzusehen, die eine dauernd bleibende sein wird.

Auszuführen ist danach der cervicale Kaiserschnitt bei nicht infizierten Fällen beim engen Becken, Eklampsie, Striktur der Vagina, überhaupt da, wo an sich schon die Indikation zum Kaiserschnitt gegeben ist; dann aber kommen weiterhin die Fälle in Frage, wo jedes andere Entbindungsverfahren außer etwa der Perforation zu gefährlich ist (drohende Uterusruptur z. B.).

Beckenerweiternde Operationen.

Die geburtshilfliche Operationslehre beim engen Becken, die lange Jahre als abgeschlossen erschien, hat in den letzten Jahren einen ungeahnten Aufschwung genommen dadurch, daß zu den alten erprobten Operationen neue bewährte hinzugekommen sind. Der Boden wurde diesen neuen Entbindungsverfahren auf der einen Seite vorbereitet durch Verbesserung unserer aseptischen Kenntnisse, auf der anderen durch die geringere Gefahr, denen die Operierten unter dem Schutze der Asepsis und Antisepsis ausgesetzt sind. Seitdem erst durfte man sich mehr mit der Frage beschäftigen, wie man den berechtigten Ansprüchen des Kindes, die bis dahin immer gegenüber denjenigen der Mutter mehr in den Hintergrund gerückt wurden, mehr gerecht werden könnte. Wie notwendig und dringend das Bedürfnis nach derartigen Operationen war, die es ermöglichten, in zweifelhaften Fällen nicht nur die Mutter, sondern auch das Kind zu retten, ergibt z. B. ganz offenkundig die außerordentliche Anteilnahme, die dem Gedanken von allen Seiten entgegengebracht wurde in denjenigen Fällen, wo die knöcherne Verengerung des mütterlichen Beckens oder die Größe des harten kindlichen Schädels ein unüberwindliches Hindernis boten, Raum zu schaffen. Die Idee der Erweiterung des Beckens an sich ist nicht neu, aber der Schambeinschnitt, wie er früher ausgeführt wurde, hatte eine derartig ungünstige Prognose, daß er in alter Weise niemals allgemeinere Anerkennung finden konnte. Erst dadurch, daß die *Gigli*sche Drahtsäge eine glatte Durchtrennung des Schambeins ermöglichte, und namentlich dadurch, daß *Döderlein* die Operation zu einer subcutanen gestaltete, hat sie die Bedeutung erlangt, welche jedem Geburtshelfer es nahe legt, sie in zweifelhaften Fällen, d. h. in solchen, wo die Geburt auch nicht unter Zuhilfenahme der Zange resp. der Wendung mit Sicherheit ein lebendes Kind erzielen läßt, anzuwenden.

Und so erfolgten denn in schneller Reihenfolge nach den ersten Aufsehen erregenden Publikationen von *Döderlein* zahlreiche Nachprüfungen, so daß wir heute, nachdem auch auf dem Gynäkologenkongreß in Dresden im Jahre 1907 das Thema der beckenerweiternden Operationen Gegenstand einer ausführlichen Verhandlung gewesen ist, in der Lage sind, uns kritisch mit der Technik und namentlich der Indikationsstellung dieses neuen Verfahrens zu befassen.

Es muß von vornherein betont werden, daß die übertriebenen Erwartungen, welche an die Operation *Döderleins* geknüpft wurden, sich als nicht berechtigt herausgestellt haben, und *Döderlein* selbst hat hier und da auf gewisse Grenzen aufmerksam gemacht, wo es besser ist, von der Operation Abstand zu nehmen und ein anderes Entbindungsverfahren zu wählen, welches die Mutter nicht in so große Gefahr bringt. Davon kann heute also keine Rede mehr sein, daß man unter allen Umständen die knöchernen Widerstände, welche das mütterliche Becken dem Durchtritt des kindlichen Schädels bereitet, kritiklos in jedem einzelnen Fall durch die Durchsägung des Schambeins zu beseitigen hat.

Die Technik der Operation selbst ist vielfach modifiziert worden, zahlreich ist die Zahl der Instrumente, die zu dem Zweck konstruiert und empfohlen worden sind. Auch die Freilegung des Operationsfeldes wird von den verschiedenen Operateuren verschieden gehandhabt. Allgemeine

Anerkennung haben sich nur die Nadel und die Technik *Döderleins* und diejenige von *Bumm* zu erringen verstanden. Der erzielte Effekt hinsichtlich der Beckenerweiterung ist bei der Hebosteotomie derselbe wie bei der Symphyseotomie, und es ist das letzte Wort noch nicht gesprochen, ob die Symphyseotomie als subcutan vorgenommene Operation nicht wieder die Hebosteotomie verdrängen wird. Es kann nicht in Abrede gestellt werden, daß die Symphyseotomie vor der Hebosteotomie manche Vorteile voraus hat. Auf der anderen Seite aber ist die technische Ausführung der Hebosteotomie viel leichter zu erlernen und die Operation wohl auch schneller durchzuführen als die Symphyseotomie, wenngleich sich diese Unterschiede durch Anlage und Übung leicht werden ausgleichen lassen. Bezüglich der Symphyseotomie hat sich die Technik insofern geändert, als von einem Längsschnitt in der Linea alba aus das Cavum Retzii freigelegt und die Blase hinter der Symphyse, gut auch nach rechts und links und unten hin abgelöst wird. Mit einem schmalen, vorn geknöpften Messer kerbt man dann unter Leitung des Fingers von hinten her so tief als möglich die Symphyse ein, führt darauf die *Bumm*sche Nadel 1 *cm* oberhalb der Klitoris durch die Haut hinter der Symphyse herum und unterhalb des Ligamentum arcuatum hinauf, hängt die *Gigli*sche Drahtsäge ein und durchtrennt mit einigen kurzen Zügen den Knorpel. Die zunächst angelegte Schnittwunde in der Linea alba wird sofort genäht.

Es ist ganz unleugbar, daß mit dieser Technik die Symphyseotomie ganz wesentlich gewonnen hat, sowohl hinsichtlich der Vermeidung von Blasen und Urethraverletzungen, wie namentlich auch hinsichtlich der Entstehung starker venöser Blutungen, Arterien werden bei dieser Art der Operation in der Mittellinie überhaupt nicht verletzt. Ein großer Vorteil dieser Operation gegenüber der Hebosteotomie besteht darin, daß die bei dieser so sehr gefüchteten Rißverletzungen, wie sie bei der subcutan ausgeführten Hebosteotomie durch Einreißen der Scheide leider so oft beobachtet werden und dann die ursprünglich subcutane Hebosteotomie zu einer offenen machen, besser vermieden werden.

Wenn die Wehen gut sind und eine Indikation zur sofortigen Beendigung der Operation nicht vorliegt, so hat *Zweifel* die Geburt stets spontan verlaufen lassen. Und man wird ihm darin Recht geben, daß das, was auch nach der Hebosteotomie im allgemeinen als richtig anerkannt und erstrebt wird, nämlich der weitere spontane Geburtsverlauf, auch bei der Symphyseotomie zu befolgen ist. Nicht ohne zwingenden Grund soll man trotz ausreichender Beckenerweiterung den hochstehenden Kopf mit der Zange entwickeln; der spontane Geburtsverlauf präpariert die Weichteile viel schonender und viel besser und ruft bei weitem nicht so ausgedehnte Verletzungen hervor, wie sie sich trotz schonendstem Gebrauche der Zange ja auch nach Wendung bei der sich sofort anschließenden Extraktion und Entwicklung des nachfolgenden Kopfes nicht immer vermeiden lassen. Die scharfen Knochenränder des durchsägten Schambeins bedeuten eine unangenehme Zugabe der Hebosteotomie, sie fehlen bei der Symphyseotomie.

Was nun die Indikationsstellung für die beckenerweiternden Operationen, Hebosteotomie sowohl wie Symphyseotomie, ein Unterschied besteht nach der Richtung nicht, anbelangt, so muß man sich hierbei von dem Grade der Beckenverengerung, der Form und Art des verengten Beckens leiten

lassen. Indessen kommt es bei der speziellen Indikationsstellung ebenso sehr auch auf die Beschaffenheit des kindlichen Schädels an, auf die Größe desselben, seine Konfigurabilität; und auch die Härte der kindlichen Schädelknochen spielt eine sehr wichtige Rolle. Ein runder, harter, wenig konfigurationsfähiger kindlicher Schädel ist selbstverständlich ungünstiger zu beurteilen auch nach der Aufschließung des Beckens, als ein weicher, gut konfigurationsfähiger, der vielleicht sogar noch größeren Umfang hat. Der harte kindliche Schädel paßt sich den gewonnenen Vorteilen der beckenerweiternden Operation keineswegs so gut an wie der weiche Knochen des gut konfigurationsfähigen. Auch die Form des Beckens ist von Wichtigkeit, weil nach der Durchsägung des Schambeins die gewonnenen Vorteile durchaus nicht die gleichen sind. Am besten eignet sich das rachitisch platte Becken, weil bei diesem gewöhnlich nur eine Verengerung des Beckeneinganges, und zwar im geraden Durchmesser besteht, während die gleichmäßig verengten Becken eine ungünstigere Prognose für den glatten Verlauf der Geburt nach vorgenommener Hebosteotomie abgeben. Diese Erfahrung haben wir jetzt, und müssen sie naturgemäß auch im Interesse der uns anvertrauten Kreißenden verwerten. Auch das ist wichtig, in welcher Weise das Schambein und der Schambogen entwickelt sind; der ganze Typus des Beckens muß berücksichtigt werden; ein hohes Becken von mehr männlichem Typus bietet kein günstiges Objekt für die Durchsägung des Schambeins. Weiter wissen wir, daß auch Erstgebärende zweckmäßig nicht mit Hebosteotomie entbunden werden. Wenn die Operation, der heute in der Gestalt der Symphyseotomie und vor allem in dem extraperitonealen Kaiserschnitt scharfe Konkurrenz erwachsen ist, nicht wieder von der Bildfläche verschwinden soll, wenn die unzweifelhaften Vorteile, die die Hebosteotomie uns für geeignete Fälle gebracht hat, nicht wieder aufgegeben werden sollen, so ist eine weise Beschränkung in der Vornahme der Operation unbedingt notwendig. Beansprucht also schon die Indikationsstellung ein gutes Maß geburtshilflichen Könnens, so muß auch derjenige, der die Operation vornimmt, eine gut ausgebildete Technik in der Durchführung geburtshilflicher Operationen besitzen. Wenn es eine Zeitlang als richtig angesehen wurde, auch in zweifelhaften Fällen von vornherein die Durchsägung des Schambeins gewissermaßen prophylaktisch vorzunehmen und den weiteren spontanen Geburtsverlauf danach abzuwarten, so trifft das heute unbedingt nicht mehr zu. Jeder, der sich intensiv mit dem Studium der Geburt beim engen Becken beschäftigt hat, weiß, daß die Naturkräfte oft genug Mißverhältnisse ausgleichen, die als unüberwindlich erschienen, da sehr viel auf die Beschaffenheit der Wehen ankommt, über die wir bei Beginn der Geburt doch recht oft nichts Bestimmtes aussagen können.

Daraus ergibt sich ohne weiteres die Tatsache, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle die Operation überflüssigerweise ausgeführt worden ist. Nach der allgemein gültigen Anschauung dürfte die Operation somit erst dann vorzunehmen sein, wenn die mütterlichen Kräfte nicht ausreichen. Zur dieser Klärung der Indikationsstellung beigetragen zu haben hat *Bumm* das größte Verdienst, und er ist es auch, der darauf hingewiesen hat, daß der wahre Vorteil der beckenerweiternden Operation gerade darin beruht, daß wir in jedem Moment bei einem Mißverhältnis zwischen Kopf und Becken imstande sind, helfend einzugreifen, sobald die

Naturkräfte versagen. Das besagt durchaus noch nicht, daß sich an die Durchsägung des Beckens in jedem Fall die Extraktion des Kindes sofort anschließen muß. Die Operation kann zum Beispiel notwendig werden, wenn trotz guter Wehen die Konfiguration des kindlichen Schädels ausbleibt, der Kopf nicht in das Becken eintritt; sie hat zunächst aber nur die Aufgabe, das räumliche Hindernis aus dem Wege zu schaffen, die Extraktion des Kindes ist an besondere Indikationen gebunden.

Für welche Fälle die Hebosteotomie danach indiziert ist, habe ich vorher an der Hand einzelner Beckenformen kurz skizziert; im speziellen ergibt sie sich für den geübten Geburtshelfer am einfachsten und sichersten in der Weise, daß in tiefer Narkose bimanuell der Kopf gegen das Becken abgepaßt wird, natürlich muß vorher die Blase gründlich geleert werden, weil sie in gefülltem Zustande die Beurteilung des Beckens und die Größe des kindlichen Schädels außerordentlich erschweren würde. Man muß sich auch hüten, den durch die Spaltung des Beckens zu erwartenden Vorteil für den Durchtritt des Kopfes zu überschätzen. Es darf nicht außer acht gelassen werden, daß trotz der Erweiterung des Beckens die Härte des kindlichen Schädels sehr wesentlich zu berücksichtigen ist. Ergibt der bimanuell vorgenommene Vergleich, daß die in dem vorliegenden Fall zu erwartende Aufschließung des Beckens den Eintritt des kindlichen Schädels ermöglicht, so halten wir die Operation, wenn sonst nichts dagegen spricht, für indiziert. Bei Erstgebärenden rate ich trotzdem dringend, davon Abstand zu nehmen, weil die Gefahr der Weichteilzerreißung auch bei spontanem Geburtsverlauf eine zu große ist.

Eine enge und womöglich noch lange Scheide bedeutet sowohl für den vorangehenden wie für den nachfolgenden Kopf eine sehr ernste Komplikation und kann und wird oft den Vorteil, den die Erweiterung des Beckens gebracht hat, illusorisch erscheinen lassen, indem durch die hieraus erwachsenden Widerstände, namentlich bei schon vorhanden gewesener Asphyxie der Tod des Kindes direkt hervorgerufen werden kann. Vor allem aber besteht auch in solchen Fällen eine direkte schwere Gefährdung der Mutter; denn mit Sicherheit kann man damit rechnen, daß trotz subcutan ausgeführter Durchsägung des Schambeins entsprechend der Sägestelle die Scheide einreißt. Es entsteht dann eine meist weit klaffende Hebosteotomiewunde mit äußerst ungünstigen Wundverhältnissen, oft sogar durch Einreißen der Blase mit dieser kommunizierend.

Ganz abgesehen von der Gefahr der Blutung, ja sogar der Verblutung, ist auch die Infektionsgefahr in greifbare Nähe gerückt. Es ließe sich aber bei genügender Kenntnis und Beurteilung derartiger Fälle, die für die Hebosteotomie nicht geeignet sind, auf andere Weise solchen Frauen, die den ganz speziellen Wunsch nach einem lebenden Kinde haben, durch extraperitonealen Kaiserschnitt Hilfe bringen.

Darin sehe ich persönlich den großen Vorteil dieser Operation, daß sie uns ermöglicht, in der Indikationsstellung der Hebosteotomie wesentlich feiner und exakter zu differenzieren.

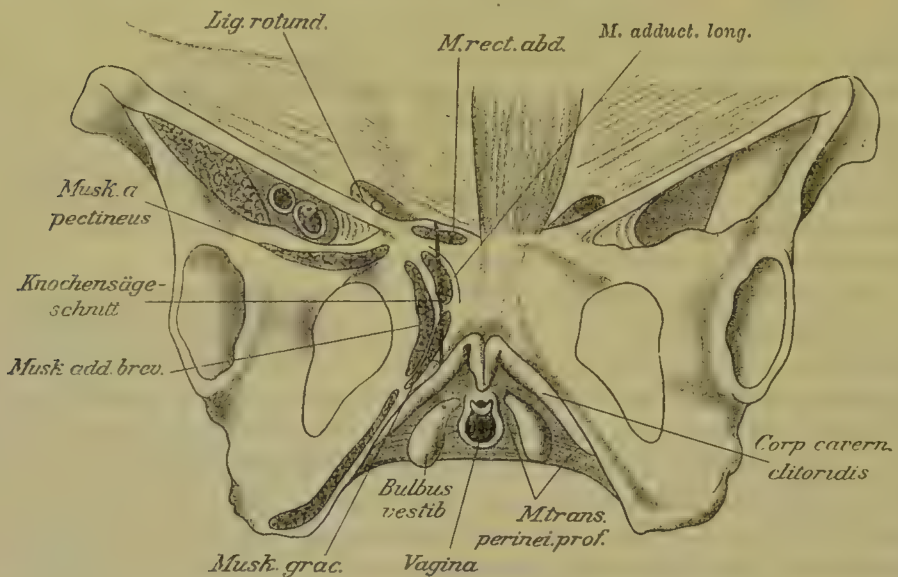
Ein gewisser Infantilismus der Scheide und des äußeren Genitales spricht meines Erachtens immer gegen die Vornahme der Hebosteotomie, bedingt immer mit großer Wahrscheinlichkeit die Gefahr der Entstehung unkontrollierbarer Risse. Das Gewebe ist rigide, nicht, oder nur unvollkommen nachgiebig, und die Weichteile sind gegen das Schambein nur wenig

verschieblich. Das alles läßt die genaue Untersuchung unschwer erkennen.

Gewiß kann man daran denken, in solchen Fällen durch einen Scheidendammschnitt, der nach *Pfannenstiel* zweckentsprechend an der gegenüberliegenden Seite vorgenommen wird, eine Erweiterung des Scheidenrohres resp. der Weichteile des Dammes zu erzwingen; aber eine Garantie, daß dadurch die unangenehme Komplikation der Wunde an der Trennungsstelle des Knochens vermieden wird, besteht keineswegs.

Die Gefahr der Blasenverletzung bei Vornahme der Hebosteotomie hat anfänglich sehr im Vordergrund gestanden, ich schätze sie nicht allzu hoch ein, weil sie sich bei geschickter Technik sicher vermeiden läßt. Diese Technik besteht darin, daß man eine entsprechend gekrümmte Nadel *(Bumm)* von unten hinter dem Schambein in die Höhe schiebt, mit

Fig. 53.



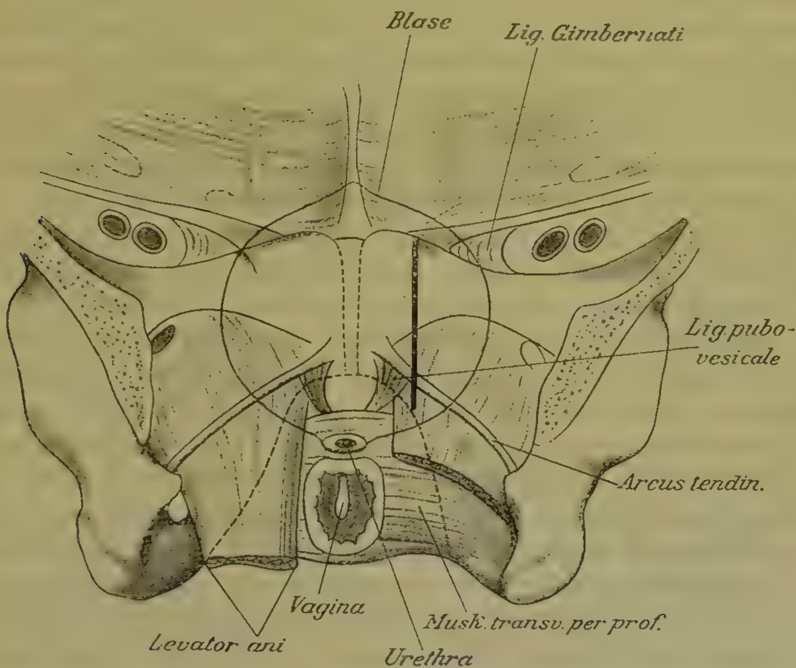
Ansicht des Beckens von vorn (halbschematisch nach *Tandler*).

ihrer Spitze die Weichteile oberhalb des Schambeins durchbohrt. Hält man sich hart an den Knochen und vermeidet die Operation bei gefüllter Blase vorzunehmen, so wird eine Verletzung der Blase nicht erfolgen. Auch die *Döderlein*sche Technik läßt in geübter Hand Blasenverletzungen vermeiden und schützt auch sicher vor Gefäßverletzuugen (Arteria pudenda), wenn man vor dem Einführen der Nadel das Periost an der Hinterfläche des Schambeins, was sehr leicht gelingt, abschiebt. Denn man muß immer mit der allerdings seltenen Anomalie eines querlaufenden großen Astes der Arteria pudenda rechnen, dessen Verletzung zu großen, eventuell tödlichen Blutungen führen kann.

Die allgemeine Technik der Hebosteotomie ist am leichtesten zu verstehen unter Berücksichtigung der für den Operateur wichtigsten anatomischen Angaben, wie sie in den obenstehenden *Tandler*schen Abbildungen am klarsten zutage treten (Fig. 53 u. 54).

Das Corpus ossis pubis reicht in seiner transversalen Ausdehnung von der Schamfuge bis zum Beginn des Foramen obturatum. Es ist verschieden breit, je nach Alter und Individuum, und zwar am jugendlichen Becken kleiner als am erwachsenen. Eine Parallele zur Symphyse, durch das Tubercul. pubicum gelegt, trifft jedoch niemals das Foramen obturatum. Der untere Rand des Schambeinkörpers, besonders an der Stelle, an der die Crura clitorides haften, ist nach außen gewulstet. Am oberen und unteren Rande ist das Periost stark verdickt; dem Knochen haftet es hier fest an, ebenso fest ist es an der Vorderfläche des Corpus pubis adhärent, von der Hinterfläche läßt es sich dagegen leicht abheben. An der Gefäßversorgung beteiligen sich vorn die Art. obturatoria, hinten diese und Äste der Art. epigastr. inferior. Diese Gefäße anastomosieren unter Bildung eines

Fig. 54.



Ansicht des Beckens von hinten (halbschematisch nach *Tandler*).

reichen Gefäßnetzes miteinander, so daß bei Durchsägung des Knochens an keiner Stelle mangelhafte Ernährung eintreten kann, eine Frage, die seinerzeit von *Meyer* (Zentralbl. f. Gyn., 1903, Nr. 13) aufgeworfen wurde. Von der Vorderfläche des Schambeins entspringen, wie die beigegebene Zeichnung *Tandlers* in übersichtlicher Weise erkennen läßt, der Musc. rectus abdom. (medial vom Tub. pubicum), darunter der Adductor longus, auswärts davon der Adductor brevis. Unter dem Adductor longus inseriert der Musc. gracilis; der Transversus perinei prof. reicht über die Verwachsungsgrenze des Schambeins mit dem Sitzbein. Er verläuft in querer Richtung und wird von der Scheide und der Urethra durchsetzt.

An den beiden Schambeinästen haften die beiden Crura corp. clitorides. An der Innenfläche des Schambeinkörpers inseriert der Levator ani, und zwar reicht dieser Muskel individuell verschieden weit an die Sym-

physe heran, so daß er bei gleicher Schnittführung nicht gleichmäßig bei der Hebosteotomie getroffen wird.

An der Hinterfläche des Schambeins kommen hauptsächlich die Blase, das Lig. pubo-vesicale und der vor der Blase gelegene Plexus venosus in Betracht. Die Blase wird in der letzten Zeit der Schwangerschaft dicht an das Schambein und gleichzeitig nach rechts gedrängt, als Folge der normalen Dextroversiotorsio des graviden Uterus. Deswegen läßt die Hebosteotomie, auf der linken Seite ausgeführt, vielleicht eher die Blase vermeiden.

Das Lig. pubo-vesic. medium und -laterale fixieren unten die Blase; sie inserieren zum Teil am unteren Rande des Schambeinkörpers, zum Teil am Arcus tendineus. Beim Lateralschnitt bleibt also das Lig. pubo-vesicale mit dem medialen Knochenstück in Zusammenhang, wodurch die Blase in ihrer Lage erhalten bleibt. Der Venenplexus an der Hinterfläche des Schambeins setzt sich auf jeder Seite aus dem Plexus vesicalis zusammen, der nach hinten direkt übergeht in den Plexus vesico-vaginalis und uterinus. Die Brücke wird durch den hinter der Symphyse gelegenen Plexus pudendus impar gebildet, der seinerseits mit der Vena dors. clitoridis kommuniziert. Die Gefahr der Verletzung dieser sehr starken Venengeflechte läßt sich absolut sicher nur dann vermeiden, wenn man das Periost von der Hinterfläche des Schambeinkörpers abschiebt.

Groß ist die Gefahr, wie sich jetzt aus den vielen Hunderten Hebosteotomien, die veröffentlicht worden sind, ergibt, nicht. Häufig müssen wir aber mit Komplikationen (Blutungen) rechnen, die sich den Venenverletzungen anschließen. Aber hier gelingt die Blutstillung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ohne weiteres durch feste Kompression des Operationsfeldes mittelst eines kräftig gegengedrückten Tupfers. Nicht ganz selten entstehen Hämatome im Anschluß an derartige venöse Blutungen. Diese Hämatome können gelegentlich vereitern und so eine Komplikation des Wochenbettes von längerer Dauer verursachen, oft genug aber werden dieselben auch in verhältnismäßig kurzer Zeit resorbiert.

Was weiter das Resultat der Hebosteotomie anbelangt, so dürfte mit Rücksicht darauf die Operation nur dann gerechtfertigt erscheinen, wenn sie mit Sicherheit ein lebendes Kind ergibt; erfolgt trotz der Hebosteotomie die Geburt eines toten oder moribunden Kindes, so bedeutet das einen Mißerfolg nach jeder Richtung hin, indem sofort der Beweis erbracht wird, daß die spezielle Indikationsstellung des Operateurs eine falsche war, die Mutter immerhin in Gefahr gebracht ist, und zwar unnötig. Auch die Mutter selbst dürfte ihre Einwilligung zu der Durchsägung des Beckens nur dann geben, wenn sie die Garantie hat, durch dieselbe ihren Wunsch, ein lebendes Kind zu erhalten, erfüllt zu sehen.

Abgesehen von den Komplikationen, die die mütterlichen Weichteile bei Erstgebärenden bedingen und auf die ich schon oben näher eingegangen bin, verdient noch besondere Berücksichtigung die Leitung und der Verlauf der Geburt bis zu dem Augenblick, wo die Hebosteotomie in Frage kommt. Hier lehrt die Erfahrung, daß es im allgemeinen nicht richtig ist, die Hebosteotomie dann noch zu machen, wenn Zangenversuche von unkontrollierbarer Intensität und Extensität namentlich von anderer Seite vorausgegangen sind; ein nicht konfigurierter, harter kindlicher Schädel verdient auch nach der Richtung hin eine besondere Berück-

sichtigung und ist regelmäßig bei allen Zangenversuchen schweren Verletzungen ausgesetzt, die in Gestalt von Infraktionen, intrakraniellen Blutungen oft genug sich erst zu spät in ihren Folgen bemerkbar machen. Gelingt es also auch in einem solchen Fall, bei dem kräftige Zangentraktionen vorausgegangen waren, durch Hebosteotomie das Kind noch lebend zu gewinnen, so ist mit Hinblick auf das Gesagte die Prognose für die Erhaltung des Kindes oft doch eine mehr als zweifelhafte. Das sicherste Verfahren, welches wir heute haben, um die Geburtsmöglichkeit zu beurteilen, ist meines Erachtens nicht die Zange, wie manche glauben, sondern die bimanuelle Impression des kindlichen Schädels in das Becken. Und überall da, wo diese auch in Narkose sich nicht ausführen läßt, halte ich die Zange überhaupt nicht für gerechtfertigt. Es ist also bei geplanter Hebosteotomie dieser Versuch und nicht der mit der Zange zu machen.

Ebenso wenig wie die Spaltung des Beckens zu früh gemacht werden darf, soll sie auf der anderen Seite auch nicht zu spät vorgenommen werden, weil allzu langes Andrängen des harten kindlichen Schädels gegen die Blase die bekannte Druckschädigung derselben erzeugt und wir mit der Gefahr einer Blasenfistel als Komplikation für den späteren Verlauf nach Hebosteotomie zu rechnen haben.

Verletzungen, die bei Hebosteotomie durch Weiterreißen der Operationswunde entstehen, werden, wie die Erfahrung gelehrt hat, besser sofort genäht und nicht drainiert, weil bei der Lage der ganzen Wundverhältnisse und der hieraus resultierenden Infektionsgefahr durch das Lochialsekret mehr pathogenes Sekret in die Wunde hineingeleitet wird als nach außen sich entleert. Danach ist die Scheidenwunde exakt zu nähen, während nach der oberen Wunde eventuell ein Drainrohr eingelegt werden kann. Blasenverletzungen sind ebenfalls sofort durch Naht zu schließen.

Wenn nun auch die Mortalität im Anschluß an die Hebosteotomie keine sehr große ist und auf Grund der Feststellung von 664 Operationen subcutaner Hebosteotomien 4·9% beträgt, so ist die Morbidität doch eine ziemlich erhebliche, sie beträgt reichlich 50%, wobei nämlich diejenigen Fälle zu ernsten Komplikationen führten, bei denen ein Weiterreißen der Hebosteotomiewunde auf die Scheide erfolgte. Auch Thrombosen, Thrombophlebitis finden sich sehr viel häufiger, als wir sie sonst nach geburtshilflichen Operationen beobachten. All dieses zusammen macht es uns zur Pflicht, mit der Indikationsstellung zu dieser Operation kritisch zu Werke zu gehen und genau abzuwägen, ob die Chancen für die zu Entbindende durch eine andere Operation bessere sind.

Welche Stellung nimmt somit die Hebosteotomie als entbindende Operation ein? Die Indikationsstellung für jede entbindende Operation ist heute entschieden viel schwieriger als es früher der Fall war, wenn man alle Chancen für Mutter und Kind voll ausnutzen und gegenseitig berücksichtigen will, um das idealste Resultat in jedem einzelnen Fall zu erreichen.

Zange und Wendung, darüber sind sich alle einig, haben ihre festbegründete Indikation, so daß die eine die andere ausschließt und es falsch ist, da die Zange zu machen, wo die Wendung allein indiziert ist und umgekehrt. Diese Dinge sind aber bei der Differentialindikation für die Ausführung der Hebosteotomie weniger zu berücksichtigen als die Kon-

kurrenz dieser Operation mit der künstlichen Frühgeburt und dem Kaiserschnitt, sei es dem klassischen oder dem extraperitonealen; und schließlich bleibt für manche Fälle trotz allem immer noch die Perforation auch des lebenden Kindes als diejenige Maßnahme übrig, welche allein in Anwendung zu ziehen ist.

Zunehmende Erfahrung in der Ausführung der Hebosteotomie legen es uns nahe, diese Operation bei Erstgebärenden, namentlich wenn die Scheide eng und ihre Wandungen nur wenig nachgiebig sind, zu verwerfen. Weiter wissen wir auch, daß bei hochgradig verengtem Becken (Conj. vera unter 7 *cm*) und namentlich bei schräger Verengerung sowie auch bei den oben näher skizzierten Beckenformen die Hebosteotomie nicht denjenigen Erfolg garantiert, der ihre Ausführung allein berechtigt erscheinen läßt, nämlich die absolute Sicherheit in der Erzielung eines lebenden Kindes. Es muß offen ausgesprochen werden, daß nur dieses Resultat die Vornahme der Hebosteotomie gerechtfertigt erscheinen lassen kann; ohne diesen Erfolg ist die Frau gewiß in der Lage, mit gutem Recht dem Arzt den Vorwurf einer falchen Indikationsstellung, einer nicht gerechtfertigten Operation mit allen Folgen einer solchen entgegen zu halten. Anfangs glaubte man bei der Einführung der Hebosteotomie, daß diese Operation berufen wäre, auch in denjenigen Fällen einen glücklichen Ausgang noch zu gewährleisten, wo bei Beginn der Geburt und engem Becken die Zeichen eingetretener Infektion zu erkennen waren. In diesen Fällen war es bislang das einzig richtige, die Perforation auch des lebenden Kindes als schonendstes Entbindungsverfahren zu wählen, natürlich nur dann, wenn die Engigkeit des Beckens für andere entbindende Operationen (Zange, Wendung) ein zu großes Hindernis bot. Aus leicht begreiflichen Gründen wurde und wird noch heute ganz allgemein der klassische Kaiserschnitt zur Erzielung eines lebenden Kindes für diese infizierten Fälle abgelehnt. Nach den ersten glänzenden Erfolgen, die die Hebosteotomie brachte, lag es nahe, sie auch bei derartig infizierten Fällen anzuwenden, wo der Wunsch der Mutter auf die Erzielung eines lebenden Kindes hindrängte, weil ja die gefährliche Eröffnung der Bauchhöhle hierbei zu umgehen war. Reichlich genug sind die Erfahrungen, die wir heute nach der Richtung haben, die es an Nackenschlägen nicht haben fehlen lassen; und so warnt *Döderlein*, von dem ja die subcutane Hebosteotomie erst eingeführt ist, selbst dringend, bei infizierten Fällen die Beckenspaltung auszuführen.

Auch davon kann keine Rede sein, daß die Hebosteotomie den klassischen Kaiserschnitt, die Perforation des lebenden Kindes (auch aus anderen Gründen) oder die künstliche Frühgeburt aus der Welt geschafft hätte; nur eingeschränkt sind diese Operationen und haben einen gewissen Prozentsatz an die Beckenspaltung abgeben müssen. Die Perforation des lebenden Kindes wird auch heute noch immer das einzig berechtigte Verfahren sein bei infizierten Fällen, und namentlich bei Erstgebärenden, wo die Entbindung in der schonendsten Weise auszuführen ist. Und auch da wird die Perforation richtiger sein, wo die Vitalität des Kindes eine zweifelhafte geworden ist, mithin jeder größere Eingriff in seiner Berechtigung zurückgedrängt wird.

Möglichst eng und, wie ich glaube, zum Vorteil des ganzen Verfahrens muß die Grenze für die Indikationsstellung zur Hebosteotomie

gezogen werden. Die Einstellung des kindlichen Kopfes, abgesehen von der Konfiguration des Schädels und der Beschaffenheit der Kopfknochen entsprechend dem oben Gesagten, ist ebenfalls von großer Bedeutung. So eignen sich auch die Fälle mit abgewichener Kopflage, von Querlage mit Arm- oder Nabelschnurvorfall, und zwar aus dem Grunde nicht, weil hierbei gewöhnlich die Extraktion des Kindes viel kostbare Zeit erfordert. Es werden somit bei nicht genügend vorbereiteten Weichteilen und bei nicht ganz günstiger Beckenform häufig derartige Verhältnisse bestehen, daß die Erzielung des lebenden Kindes fraglich wird; und mit einer solchen Prognose schwindet die Berechtigung für die Durchsägung des Schambeins ohne weiteres. Die größte und wohl beste Einzelstatistik, diejenige von *Bumm*, rechnet bei 53 Entbindungen mit Hebosteotomie mit 13·2% kindlicher Verluste. Diese Statistik zeigt, daß die Sterblichkeit der Kinder hierbei nur noch um 7% hinter derjenigen bei der künstlichen Frühgeburt zurückbleibt, dafür aber hinsichtlich der Morbidität und Mortalität der Mütter viel ungünstigere Werte zeitigt.

Aus alledem ergibt sich, daß die Indikationsstellung für die Hebosteotomie sehr schwierig ist und große geburtshilfliche Erfahrung zur Voraussetzung haben muß. Damit ist auch wohl ohne weiteres die Berechtigung der Forderung derjenigen anzuerkennen, daß die Hebosteotomie keine Operation ist, die als harmlos und ungefährlich überall und von jedem Arzt ausgeführt werden könnte. Wegen der zahlreichen und gefährlichen Komplikationen, die dem Ungeübten natürlich häufiger als dem Geübten bei der Ausführung derselben passieren können, ist es unbedingt Voraussetzung, daß sie der Klinik mit ihren Hilfsmitteln, der stets gegenwärtigen Assistenz, der sicheren Durchführung der Asepsis und der genaueren Nachbehandlung wegen reserviert bleiben muß.

Auch die Hoffnung, daß die einmalige Durchsägung des Schambeins eine bleibende Erweiterung des Beckens zur Folge hat, so daß spätere Geburten eventuell unter jetzt günstigerem Raumverhältnis im Becken spontan verlaufen, hat sich nicht bestätigt. Es ist eine ganze Reihe von Fällen beobachtet worden, wo nach voraufgegangener Hebosteotomie die folgende Geburt selbst bei gleichem oder geringerem Umfang des kindlichen Schädels keine Erleichterung mit sich gebracht hat; wo trotz ausgebliebener knöcherner Vereinigung weder eine Erweiterung noch auch wenigstens eine gewisse Nachgiebigkeit oder Auflockerung eingetreten ist. In manchen anderen Fällen ist knöcherne Vereinigung an der Sägestelle erfolgt, und zwar mit so ungünstiger Callusbildung, daß eine richtige Exostose nach der Beckenhöhlung zu dabei entstand, die von sich aus eine direkte und neue Schädigung für die folgende Geburt abgab, daß nicht einmal eine etwa wiederholte Durchsägung des Beckens an dem anderen Schambein genügenden Platz für den Durchtritt des kindlichen Schädels geboten hätte, sondern daß zur sicheren Erzielung eines lebendes Kindes der klassische Kaiserschnitt vorgenommen werden mußte. Derartige Beobachtungen sind nun schon so zahlreich gemacht worden, daß man wirklich nicht mehr damit rechnen kann, daß nach voraufgegangener früherer Hebosteotomie eine Erweiterung des Beckens für die folgende Entbindung entstehen wird, oder daß die selbst bindegewebige Narbe an der Sägestelle unter der Geburt sich als nachgiebig erweist. So hat auch diese von vornherein und allseitig als günstig angesprochene Chance der Hebosteotomie nicht das gehalten, was sie zu versprechen schien.

Vor übertriebenen Wertschätzungen der Hebosteotomie ist nach allem also zu warnen; indessen wird sich doch diese Operation, mit der richtigen Indikationsstellung und mit zuverlässiger Technik ausgeführt, wohl dauernd ihren Platz in der geburtshilflichen Operationslehre erhalten.

Placenta praevia.

Bezüglich der Ätiologie der Placenta praevia haben seit den grundlegenden *Hofmeier*schen Arbeiten die vergangenen Jahre neuere wichtige Tatsachen nicht gebracht. Hinsichtlich der therapeutischen Erfolge aber hat sich die Tatsache ergeben, daß trotz der allgemeinen Einführung der bis dahin besten Therapie, nämlich der Wendung nach *Braxton Hicks*, die Mortalität immer noch eine erschreckend hohe genannt werden muß. Die Klinik rechnet durchschnittlich mit 5—6% Mortalität der Mütter und etwa 50% der Kinder. In der Praxis aber, wo doch naturgemäß die meisten Fälle von Placenta praevia behandelt werden, liegen die Verhältnisse wesentlich ungünstiger, wie die Veröffentlichung von *Füth*-Koblenz im Zentralblatt für Gynäkologie, 1907, Nr. 12 ganz überzeugend beweist. Er konnte 618 Fälle von Placenta praevia zusammenstellen, die vom Jahre 1896 an von Ärzten und Hebammen im Regierungsbezirk Koblenz beobachtet resp. behandelt wurden, und über die er zuverlässige Angaben erhalten konnte. Von diesen 618 Frauen mit Placenta praevia starben 143, was eine Mortalität von 19·7% ausmachen würde; unentbunden starben 12, bei der Geburt 9, nach der beendeten 122. Eine besonders eindringliche Sprache spricht die Häufigkeit des Todes durch Verblutung (98mal). An Kindbettfieber erfolgte der Tod 31mal, während die übrigen Todesarten auf besondere Komplikationen zu rechnen sind, die hier nicht weiter interessieren sollen. Dasjenige nun, was die *Füth*sche Publikation über das Niveau allgemeiner Statistik erhebt und das von ihm mitgeteilte Resultat zu einem prinzipiell wichtigen macht, ist die Tatsache, daß die Behandlung der Placenta praevia in dem zugrunde gelegten Material ausnahmslos in der Wendung nach *Braxton Hicks* bestand, also in dem Verfahren, das allgemein als bestes und zuverlässigstes anerkannt und empfohlen wird. Es liegt auf der Hand, daß man über die dort mitgeteilten geradezu traurigen Resultate nicht ohne weiteres zur Tagesordnung übergehen kann, sondern es wird die Pflicht eines jeden sein, der ernsthaft an der Verminderung der Mortalität mitarbeitet, darüber nachzusinnen, wo der Hebel anzusetzen ist, um eine Änderung zu ermöglichen.

Da die Therapie (id est die Wendung) nicht an sich zu verbessern ist, so müssen wir die schlechten Resultate auf andere Dinge zurückführen. Diese ergeben sich vielleicht in der Tatsache, daß die Technik der Wendung nicht jedem Praktiker so geläufig ist wie dem klinisch geschulten Arzt in den Entbindungsanstalten. Für einen Teil der Fälle werden wir wohl diese Annahme als zu Recht bestehend anerkennen können, der Rest aber der Mißerfolge und wohl der größere wird bedingt sein durch den klinischen Verlauf der Placenta praevia selbst und dadurch, daß es dem praktischen Arzt nicht möglich ist, sich ausschließlich dem einzelnen Fall von Placenta praevia von Anfang bis zu Ende zu widmen, wie es die Schwere der Erkrankung unbedingt erfordert; und so werden wir ganz ungezwungen zu der Frage gelangen, ob es nicht zweckmäßiger

ist, die Fälle von Placenta praevia mehr und vor allem möglichst früh der Klinik zu überweisen, was ja bislang nicht der Fall gewesen ist. In der Klinik befindet sich die Frau andauernd unter ärztlicher Beobachtung, und jeden Augenblick ist Hilfe zur Stelle. In der Praxis aber liegen die Verhältnisse ganz anders. Bei dem unberechenbaren Auftreten der Blutungen bei Placenta praevia ist es unmöglich, daß die Wendung stets zur rechten Zeit ausgeführt wird. Und die Gefahr bei Placenta praevia besteht nicht nur in den Blutungen vor resp. bei Einsetzen der Geburt, sondern sie besteht auch während derselben, und in vielen Fällen auch noch nach der Beendigung der Geburt. Die Mehrzahl der Fälle von Placenta praevia kommt in ärztliche Behandlung etwa im 7.—8. Monat der Schwangerschaft, wo meist die erstmalige Blutung auftritt. Der hinzugezogene Arzt untersucht die Frau, findet, daß die Blutung zur Zeit steht, und daß der Cervicalkanal geschlossen ist. Ist nun auch das Allgemeinbefinden der Frau ein gutes, so wird gewöhnlich Bettruhe verordnet, eventuell Opium, und der Arzt verläßt die Frau. Sehr häufig tritt nun eine Wiederholung der Blutung in der nächsten Zeit nicht ein; in anderen Fällen aber kann sie schon bald nach dem Weggang des Arztes erneut und sehr heftig auftreten. Aus diesem Grunde ist die Forderung *Zweifels* unbedingt gerechtfertigt, daß jede Frau mit Placenta praevia gleich nach der ersten Blutung in die Klinik gebracht werden sollte, damit sie dort dauernd unter ärztlicher Beobachtung bleiben kann. Bei der großen Gefahr, in der sich jede Frau mit Placenta praevia befindet, verschlägt es wirklich nichts, wenn sie eventuell einige Wochen sogar in der Klinik verbleibt, ohne daß eine erneute Blutung einsetzt. Man kann in einigen Fällen wenigstens nach genügend langer Beobachtung auch die Frau aus der Anstalt entlassen, ihr aber aufgeben, sobald die Blutung wieder einsetzt, sich unverzüglich wieder in die Klinik aufnehmen zu lassen. Ich selbst würde das nur zugeben, wenn die Erreichung derselben in ganz kurzer Zeit möglich ist.

Es ließe sich darüber debattieren, ob es nicht zweckmäßiger ist, die Schwangerschaft zu unterbrechen, wenn Blutungen schon in frühen Monaten auftreten und Placenta praevia als sicher anzunehmen ist. Diejenigen, die sich dagegen aussprechen, weisen darauf hin, daß sie genügend Fälle beobachtet hätten, wo nach der ersten Blutung eine Wiederholung derselben nicht mehr eingetreten und die Geburt am rechten Ende der Schwangerschaft erfolgt ist. Derartige Beobachtungen — wenn auch dann nicht gerade gewöhnlich eine Placenta praevia vorgelegen hat — wird jeder Arzt und Kliniker gemacht haben, aber häufig sind entschieden die Fälle, wo die Blutungen nach einmaligem Auftreten sich nicht mehr wiederholen, die Schwangerschaft bis zum normalen Ende geht, nicht, sondern neue stärkere Blutungen zwingen in der Regel zum Eingreifen, d. h. zur beschleunigten Entleerung des Uterus. Berücksichtigt man nun den großen Prozentsatz der Frühgeburten bei Placenta praevia, die, lebend geboren, bald an Schwäche zugrunde gehen, so wird die Berechtigung, die Erzielung eines lebenden Kindes bei Placenta praevia mit allen Mitteln zu erzwingen, wesentlich abgeschwächt. Auch die Tatsache spricht dagegen, daß in der Mehrzahl der Fälle Placenta praevia in der ärmeren Praxis auftritt, wo in der Familie schon eine ganze Anzahl Kinder vorhanden ist, und wo sehr häufig auch Wunsch und Mittel fehlen, dem Neugeborenen die Pflege zuteil werden zu lassen, die es allein

ermöglicht, dasselbe am Leben zu erhalten. Auf der anderen Seite ist aber für die bereits vorhandenen Kinder das Leben der Mutter und Wiederherstellung nach dem Blutverlust von allergrößter Bedeutung.

Diese Erwägungen veranlassen mich in jedem einzelnen Fall von Placenta praevia, sobald eine Blutung aufgetreten ist, nach Möglichkeit, und zwar in schonender Weise, die Entleerung des Uterus anzustreben. Das läßt sich selbstverständlich besser in der Klinik durchführen als in der Privatpraxis, aus Gründen, die ich oben auseinandergesetzt habe. Auch die Tatsache, daß wir jetzt mit Krankenhäusern und Kliniken, die für Geburtshilfe vortrefflich eingerichtet sind, überall reichlich versehen sind, legt es uns um so mehr nahe, von dem Vorteil der leichten Überführung Gebrauch zu machen.

Dem Praktiker wird dadurch die Behandlung der Placenta praevia keineswegs ganz entzogen; denn nur diejenigen Fälle dürften für die Überführung in die Klinik in Frage kommen, bei denen der lokale Befund (geschlossener Cervicalkanal) die Ausführung der Wendung unmöglich macht. Denn darüber kann kein Zweifel sein, daß bei nicht durchgängigem Cervicalkanal und stärkerer Blutung die Situation für die Frau eine sehr bedrohliche ist.

Wie sollen wir uns nun in einem Fall verhalten, wo die Blutung bei Placenta praevia eintritt, aber die Wendung technisch nicht möglich ist? Nach dem allgemeinen Grundsatz soll für dieselbe der Cervicalkanal für zwei Finger durchgängig sein. In dem sehr großen Prozentsatz der Fälle, wo der Cervicalkanal nur für einen Finger durchgängig ist, kann von einem spezialistisch gebildeten Arzt, oder demjenigen, der eine größere Übung in diesen Dingen besitzt, jetzt doch schon die Wendung vorgenommen werden. Man sprengt dazu vorsichtig die Blase und läßt etwas Fruchtwasser abfließen, was die Manipulation des Einstellens der Zehen des kindlichen Fußes über dem inneren Muttermund sehr erleichtert und faßt nun vorsichtig unter Kontrolle des Fingers dieselben mit der Kornzange an. Vorsichtig wird der Fuß durch den Cervicalkanal in starker Streckung durchgeleitet. Es ist selbstverständlich, daß diese Manipulation nur unter genauester Kontrolle des Fingers gemacht werden kann, und zwar von Beginn an bis zum Schluß; nur dadurch ist die Gefahr einer Verletzung zu vermeiden.

In denjenigen Fällen, wo der Cervicalkanal nicht durchgängig ist, auch nicht für einen Finger, kommt alles darauf an, daß die Frau vor weiteren Blutverlusten geschützt wird. Wir haben zu dem Zweck zwei Mittel zur Verfügung, einmal die Tamponade der Scheide und dann die Einführung des Kolpeurynters in dieselbe. Der Kolpeurynter hat den Vorteil, daß man ihn auskochen kann und so in ihm absolut steriles Material zur Verfügung hat. Aber der Kolpeurynter setzt eine gewisse Kritik der vorliegenden Verhältnisse insofern voraus, als ja bekanntlich die Scheide verschieden weit ist und ihre Wand sehr unterschiedlich dehnbar. Es ist also erforderlich, wenn man den Kolpeurynter anwendet, die richtige Wahl hinsichtlich seiner Größe zu treffen und nur einen solchen einzuführen, der exakt das Scheidenrohr anspannt und so einen sicheren Abschluß des Lumens desselben herbeiführt. Das muß unter allen Umständen berücksichtigt werden, weil man sonst leicht einen zu kleinen Kolpeurynter einführen würde, der dann hinterher seinen Zweck nicht erfüllt, weil das

Blut zwischen Scheide und Oberfläche des Kolpeurynters vorbeifließen könnte. Und auf der anderen Seite besteht die Gefahr, daß bei zu großem Kolpeurynter ein Zerreißen der Scheide eintritt. Unter Berücksichtigung dieser Erwägungen ist dann aber dieses Verfahren zweifelsohne das beste, um die Blutung zum Stillstand zu bringen.

Für den Arzt resultiert daraus die Notwendigkeit, regelmäßig mehrere Kolpeurynter von verschiedener Größe mit sich zu führen. Die Konservierung derselben gelingt leicht, wenn man sie mit Glycerin einfettet und sie außerdem beim Kochen mit einer Gazehülle umgibt. Dann leidet der Gummi bei weitem nicht so, auch die Elastizität bleibt länger erhalten, so daß die unangenehme Zugabe des Platzens auch seltener auftritt. Eine Probefüllung der Ballons vor Gebrauch ist trotzdem zweckmäßig, schon um genau das Flüssigkeitsquantum zu kennen, das zur ausreichenden Dehnung des Kolpeurynters notwendig ist.

Die Tamponade, die, wie jeder Kliniker mir zugeben wird, zurzeit noch als souveränes Mittel zur Blutstillung bei Placenta praevia von seiten des praktischen Arztes zur Verwendung gelangt, hat das Bedenken der vermehrten Infektionsgefahr in einer so auffallenden Form, daß jeder Kliniker einen tamponiert eingelieferten Fall von vornherein mit aller Wahrscheinlichkeit als infiziert betrachtet. Diese Gefahr wird auch dadurch nur unwesentlich vermindert, daß man sterile Tamponade verwendet, weil es außerordentlich schwierig ist, die Scheide selbst keimfrei zu machen, weil die Tamponade gewöhnlich doch lange liegen bleibt, das Sekret aufsaugt und der Vermehrung der Bakterien einen guten Nährboden abgibt. Die Gefahr der Infektion bei Placenta praevia nimmt mit der Dauer des Liegens der Tamponade begreiflicherweise also zu und ist besonders groß in den Fällen, wo mehrere Tage lang die Scheide tamponiert gehalten wurde; eine besondere Verringerung der Infektionsgefahr wird durch den Wechsel der Tamponade nicht erzielt. Dazu kommt dann noch, daß die feste Tamponade der Scheide, wie sie doch zur Blutstillung notwendig ist, für die Frau sonst noch erhebliche Belästigungen mit sich bringt (beim Urinlassen usw.). Ich glaube, die angegebenen Gründe werden genügen, um zu beweisen, daß die Tamponade der Scheide für die Behebung der Blutung bei Placenta praevia nicht dasjenige Mittel ist, welches als ideales dem praktischen Arzt empfohlen werden kann.

Es ist dann weiter empfohlen worden, die Wirkung des eingeführten Gummiballons dadurch zu erhöhen und namentlich zu beschleunigen, daß man denselben nicht in die Scheide, sondern durch den Cervicalkanal in die Eihöhle hineinbringt, so daß er von oben her einen Druck auf die Placenta ausübt, also in der gleichen Weise wirkt, wie der Steiß nach Wendung bei Placenta praevia.

Es hat nicht an Anhängern dieser Methode gefehlt, aber neuerdings hat doch die Zahl derjenigen, die dieses Mittel nicht nur für berechtigt, sondern für in erster Linie empfehlenswert bei Placenta praevia erachteten, abgenommen. Zunächst mal ist nach der Ausstoßung des Metreurynters und der erreichten Erweiterung des Muttermundes das Ziel keineswegs erreicht, die Frau aus der Verblutungsgefahr befreit, sondern es muß in den Fällen, wo nicht nach der Ausstoßung des Metreurynters unmittelbar der Kopf oder der Steiß an die Stelle desselben tritt und gute Wehen ihn fixiert halten, so daß eine ausreichende Kompression der Placenta erfolgt, noch einmal

eingegangen werden, um die Wendung zu machen. Hat nun vorher die Frau schon Blut verloren, so wird sie bei dem jetzt noch einmal notwendigen Eingehen zur Wendung wieder etwas verlieren. Die Metreuryse macht also häufig einen doppelten uterinen Eingriff bei Placenta praevia notwendig; jede Wiederholung derselben steigert aber die Gefahr erneuter Blutung und auch der Infektion — beide sind ohnedies die gefährlichen Punkte in der Klinik der Placenta praevia.

Aus dem Gesagten ergibt sich für den Praktiker bezüglich der Behandlung der Placenta praevia als Schulbehandlung die Wendung in erster Linie, und zwar entweder als typische nach *Braxton Hicks* durch Eingehen mit zwei Fingern und Fassen des kindlichen Fußes, der durch den Cervicalkanal oder Muttermund geleitet wird, oder aber die Wendung unter Zuhilfenahme der Kornzange, die, wie ich betonen will, nur der Hand des geübten Geburtshelfers zuzuerkennen ist. Für die übrigen Fälle kommt in erster Linie die Kolpeuryse und in zweiter die Tamponade in Anwendung mit sofort sich anschließender Einlieferung in eine Klinik. Nur dann, wenn dem Arzt der Kolpeurynter nicht zur Verfügung steht, ist zu tamponieren, aber nicht aseptisch, sondern antiseptisch, um nach Möglichkeit die Gefahr der Infektion einzuschränken. Als Tamponademittel empfehlen sich besonders Gazebinden mit gewebten Kanten. Eine sterile Gazebinde von genügender Breite (12—15 *cm*) wird mit 1⁰/₀iger Alaunlösung getränkt und dann kräftig ausgedrückt, so daß sie eben nur noch feucht ist. Mit dieser Binde wird die Tamponade der Scheide dann in exakter Weise ausgeführt, wobei ich persönlich keinen Wert auf eine sogenannte gründliche Desinfektion der Scheide lege — eine einfache Spülung genügt —, wohl aber einen größeren auf die Desinfektion der Vulva, welche gründlich zu waschen und zu rasieren ist. Sehr zweckmäßig ist es, im Anschlusse daran das ganze äußere Genitale mit Chirosoter oder Dermagummit einzureiben, wodurch eine aseptische Schicht an der Oberfläche des ganzen Scheidenganges der Vulva erzeugt wird. Tamponierte Fälle werden, wie bereits betont, am besten sofort der Klinik überwiesen.

Die klinische Behandlung der Placenta praevia.

Für die klinische Behandlung der Placenta praevia kommt ebenfalls in erster Linie die Wendung nach *Braxton Hicks* in Frage, so vor allem in den Fällen, die sonst allgemein von der Wendung ausgeschlossen sind, weil der Cervicalkanal nicht für zwei, sondern nur für einen Finger durchgängig ist. Ich habe oben ausführlich die Technik beschrieben und glaube schon, daß sie in Zukunft sich Anhänger verschaffen wird. Die weitere Behandlung in diesen Fällen erfordert selbstverständlich besondere Aufmerksamkeit. Unbedingt muß bis zur Beendigung der Geburt ein Arzt auf dem Kreißsaal sein, der sich durch häufige Kontrolle zu überzeugen hat, ob Wehen vorhanden sind, ob der Fuß tiefer tritt oder ob es blutet. Treten Blutungen ein, so halte ich es für das Richtigste, daß vorsichtig am Fuß ein Zug mit der Hand ausgeführt wird, dessen Wirkung sich genau kontrollieren und dosieren läßt, also am besten vor der Gefahr des Cervixrisses schützt.

Diese liegt bei Placenta praevia besonders nahe, auch nach der schonendsten Wendung, die sicher keine Verletzung der Cervix hervor-

gerufen hatte, wenn nämlich nach derselben kräftige Wehen einsetzen und die Frau stark mitpreßt. Ich habe in der Poliklinik die Beobachtung gemacht, daß lediglich auf diese Weise ausgedehnte Rißverletzungen mit so starken Blutungen entstanden sind, daß es unmöglich war, der Blutung Herr zu werden, die Frau vor der Verblutung zu retten. Derartige Dinge lassen sich in der Klinik natürlich vermeiden, da man dort Mittel und Wege hat, zur rechten Zeit einzugreifen. — Zu starke Wehen und Benutzung der Bauchpresse sind also gefährlich, darum ist ständiger Zug an der gewendeten Extremität nicht en bloc zu empfehlen, weil er einmal zu starke Wehen auslösen kann und zudem die Rißgefahr durch den Zug erhöht wird. Nach der Wendung heißt es also abwarten und beobachten und nur dann eingreifen, wenn es blutet. Dann genügt ein vorübergehendes Anziehen des Fußes. Ist das Kind bis zum Rumpf geboren, der Muttermund vollständig entfaltet, so kann vorsichtig die Extraktion gemacht werden, wenn noch das Kind lebt und lebensfähig auch für die Dauer erscheint.

Hierfür kommt nun viel auf die geschickte Hand bei der Wendung an. Wurde bei derselben die Haltung des Kindes durch vieles Hin und Her nicht beeinträchtigt, so kann man bestimmt darauf rechnen, daß die Arme bei der Extraktion noch so liegen wie sie lagen, nämlich nicht hochgeschlagen sind. Es genügt also der *Müller*sche Handgriff und hinterher der *Veit*sche, um die Entwicklung des Kindes zu vollenden. Bei beiden kommt man weder an die Placentarstelle noch in die Uterushöhle, was bei der bekannten Infektionsgefahr der Fälle von Wichtigkeit ist. Was ich fordere, ist nicht etwa die kritiklose Entwicklung des Kindes in jedem Fall, sondern nur da, wo auf die Erhaltung des Lebens des Kindes besonderes Gewicht gelegt wird, soll auf Grund eingehendster Berücksichtigung der lokalen Verhältnisse (völlige Erweiterung des Muttermundes) die Extraktion vorgenommen werden. In der Mehrzahl der Fälle wird bei lege artis ausgeführter Wendung die Ausstoßung des Kindes in der Weise erfolgen, daß die Arme über der Brust gekreuzt liegen bleiben und so durch Vermehrung des Schulterumfanges bei spontaner Ausstoßung langsam und allmählich ganz von selbst diejenige Erweiterung des Muttermundes erzeugen, die weiter auch für den Durchtritt des kindlichen Kopfes und zu seiner künstlichen Entwicklung genügt. Es sind dies Dinge, auf die in den bekannten geburtshilflichen Lehrbüchern wenig oder gar nicht hingewiesen wird, die aber meines Erachtens für den praktischen Geburtshelfer doch von einer gewissen Bedeutung sind. Nur diese subtile, zielbewußte Technik ermöglicht in solchen Fällen ein lebendes Kind, wo anders das Bestreben nach der Erlangung eines solchen die Mutter in große Gefahr bringen würde.

Wie verhält sich nun der Kliniker in denjenigen Fällen, bei denen die Untersuchung des eingelieferten Falles von Placenta praevia keine genügende Durchgängigkeit des Cervicalkanals, auch nicht für einen Finger ergibt? hier müssen wir zwei Gruppen unterscheiden: eine, bei der die Blutung gering gewesen ist, und die andere mit starken Blutungen. Bei der ersten würde ich empfehlen, eine Scheidenausspülung zu machen für den Fall, daß die Frau tamponiert eingeliefert worden war und die Untersuchung der Tamponade eine bereits eingetretene Sekretzersetzung erkennen ließ. Als Kriterium hierfür kann erstens der Geruch dienen

und zweitens die bakteriologische Untersuchung; oft genügt schon ein einfaches Ausstrichpräparat zur Orientierung. Bei antiseptischer oder steril befundener Tamponade ist Scheidenspülung nicht notwendig. Danach wird dann aber nicht weiter tamponiert, sondern die Frau unter schärfster Beobachtung auf dem Kreißsaal gelegt. Treten erneute Blutungen auf, so sind diese fast regelmäßig auf Wehen zurückzuführen. Und als weiterer Ausdruck dieser Wehen ergibt sich oft genug eine jetzt genügende Erweiterung des Cervicalkanals, um die Wendung in der oben beschriebenen Weise ausführen zu können. Es liegt auf der Hand, daß derartige Fälle gelegentlich tagelang unter Kontrolle bleiben, ohne daß sich die Blutung wiederholt. Entlassen habe ich eine solche wegen Blutung bei Placenta praevia eingelieferte Frau nie und brauchte es auch nicht, weil die Frauen nach ruhiger und sachgemäßer Auseinandersetzung der Situation verständig genug waren, den sicheren Schutz der Klinik nicht zu verlassen. So habe ich nie eine Frau infolge Verblutung bei Placenta praevia verloren und glaube, daß der angegebene Weg auch der einzige ist, der den Kliniker vor derartig erschütternden Erfahrungen bewahrt.

Was nun, wenn die Blutung stark gewesen ist und der Untersuchungsbefund ergibt, daß der Cervicalkanal nicht die genügende Durchgängigkeit zur Einführung der oder des Fingers für die Wendung besitzt? In diesen Fällen ist es nach meiner heutigen Ansicht Pflicht des Klinikers, dafür zu sorgen, daß die Geburt in Gang kommt, und zwar in einer für die Frau möglichst schonenden Weise, bei der sie keinen nennenswerten weiteren Blutverlust zu befürchten hat. Es gibt hier verschiedene Wege, einmal die sofortige Entleerung des Uterus mittelst des vaginalen Kaiserschnittes oder des extraperitonealen resp. des klassischen Kaiserschnittes.

Als schonendstes Verfahren und vielleicht für die Fälle zunächst zu berücksichtigen, die trotz der starken Blutung noch nicht allzusehr ausgeblutet sind, kann man die vordere eventuell hintere Cervixwand spalten, um eben den Raum zu gewinnen für die Einführung eines Fingers resp. auch zweier; der Schnitt braucht dafür nicht groß zu sein.

Dieses *Döderlein*sche Verfahren ist sehr einfach und macht das Zurückschieben der Blase vollkommen überflüssig. Man faßt einfach mit zwei in geringer Entfernung voneinander an die vordere Muttermundslippe gesetzten Kugelzangen die Portio vaginalis und zieht sie stark nach abwärts. Während der Zug anhält, wird in der Mittellinie die Cervix mit kurzen Scherenschlägen gespalten, wobei die Blase von selbst zurückweicht. Ist genügend Platz für die Wendung geschaffen, so wird diese ausgeführt. Man braucht nicht zu fürchten, daß mit fortschreitender Geburt der Schnitt weiterreißt. Das habe ich nie beobachtet. Nach Schluß der Entbindung ist mit wenigen Nähten die Wunde geschlossen; übrigens tritt auch ohne Naht meist glatte Heilung ein.

Dieses *Döderlein*sche Verfahren halte ich für außerordentlich zweckmäßig und nachahmenswert. Es gelingt damit, sich den für die Wendung notwendigen Zugang zu verschaffen und so auch in diesen an sich ungünstigsten Fällen spontanen Geburtsverlauf zu ermöglichen. In den Fällen, wo infolge starker Blutung die Frau maximal anämisch, also höchste Gefahr im Verzuge ist, ist sehr häufig die Vitalität des Kindes stark beeinträchtigt, weil die Blutung ja als Ausdruck der fortschreitenden Ablösung der

Placenta aufzufassen ist; je weiter dieselbe erfolgt ist, um so eher wird das Kind absterben. Groß werden die Chancen also nie für den Geburtshelfer sein, es am Leben zu erhalten, und so soll man in diesen Fällen, wo das Leben der Mutter aufs äußerste in Gefahr ist, von vornherein auf das Kind verzichten, weil dadurch die Technik der Entbindung vereinfacht und die Operationsdauer abgekürzt wird. Alles Dinge, die in so ernsten Situationen von ausschlaggebender Bedeutung sind.

In Frage kommt für diese Fälle mit geschlossener oder nicht genügend durchgängiger Cervix die vaginale Hysterotomia anterior oder posterior — je nach dem Sitz der Placenta, die besser bei Anlegung des Schnittes vermieden wird. Ich persönlich glaube, daß diese Bedenken doch wohl praktisch überschätzt werden. Auf eines kommt es an: Asepsis und schnelle, geschickte Technik. Und die Technik dieser Operation ist wirklich nicht schwer, namentlich nicht bei Placenta praevia, wo es sich in weitaus der überwiegenden Zahl um Multiparae handelt. Ich selbst habe, wie gesagt, niemals unangenehme Komplikationen erlebt, vielleicht deswegen, weil ich in diesen Fällen mich besonders bemühe, sehr schell zu operieren; ist die Blase zurückgeschoben, so erfolgt mit großem Schnitt die Spaltung der vorderen Uteruswand, der Uterus wird stark nach unten gezogen, was ebenfalls wesentlich zur Blutstillung beiträgt — durch Abknickung der Uterinae —, dann wird die vorliegende Placenta gelöst, das Kind extrahiert und der Uterus genäht. Ich will hier gleich betonen, daß ich es für notwendig erachte, zur Vermeidung von atonischen Nachblutungen in all den Fällen, wo ich eine operative Entleerung des Uterus vornehme, rechtzeitig vor Beginn der Operation, id est vor Beginn der Desinfektion, sehr reichlich Ergotin zu geben, 3—4 Spritzen, und dann bei der Aufschneidung des Uterus noch einmal 2 Spritzen. Es ist wohl sicher, daß dieses Verfahren dazu beigetragen hat, mich vor Nachblutungen in diesen Fällen zu schützen. Liegen die Verhältnisse so, daß eine besonders schonende Entleerung des Uterus notwendig wird (maximalste Anämie), so lege ich entsprechend dem eben Gesagten keinen Wert auf die Erhaltung des Lebens des Kindes, sondern ich spalte die vordere Uteruswand nur so weit, daß ich den perforierten Kopf hindurch bekomme. Die Perforation des kindlichen Schädels läßt sich in diesen Fällen, wo man es ja doch meist mit ausgetragenen Früchten und harten Schädelknochen nicht zu tun hat, am besten und schnellsten so machen, daß man den Kopf mit einer *Muzeux*schen Zange faßt und dann mit einer kräftigen Schere zuschneidet. Weder Perforation noch Kranioklast sind nötig, nur ein paar kräftige Muzeux zur Extraktion und eine kräftige Schere. Ich betone hier ausdrücklich, daß ich den vaginalen Kaiserschnitt für die Behandlung der Placenta praevia nicht als allgemeines Verfahren empfehle, sondern denselben nur für die Fälle in Vorschlag bringe, wo starker Blutverlust der Frau zur Beendigung der Geburt zwingt, und ein anderes Verfahren, weil entweder unmöglich oder als zu zeitraubend und zu wenig Garantie bietend gegen weitere Blutungen, nicht in Frage kommen kann; es ist mein Vorgehen auch nicht so zu deuten und parallel der Anschauung zu stellen, daß ich den vaginalen Kaiserschnitt bei Placenta praevia in der Absicht ausführe, um ein lebendes Kind zu erhalten; diese Forderung halte ich gerade nicht für berechtigt, weil die für diesen Zweck oft notwendig werdende ausgedehnte Spaltung der

Gebärmutter einen zu großen Eingriff vorstellt, der selbstverständlich auch nicht zu einer Beschränkung des Blutverlustes beitragen wird.

Wie bereits gesagt, kollidiert gelegentlich bei der vaginalen Hysterotomie die Placenta mit dem anzulegenden Schnitt. Dies hat manche Operateure veranlaßt, den vaginalen Weg aufzugeben und dafür den abdominalen zu wählen, in allerletzter Zeit sogar den extraperitonealen suprapubischen.

Daß gegebenen Falles, namentlich bei Erstgebärenden mit enger Scheide, der klassische Kaiserschnitt vorzuziehen ist, kann man ohne weiteres zugeben. Dieser führt schnell und sicher zum Ziel, vermeidet auch die Placentarstelle. Vaginal in einem solchen Falle zu operieren wäre wegen der notwendigen Hilfsschnitte zur Entspannung von Scheide und Damm sicherlich das kompliziertere Verfahren. In der Empfehlung des extraperitonealen Kaiserschnittes sehe ich dagegen einstweilen keinen Vorteil, da hierbei die Technik schwerer ist als bei den anderen Verfahren, die Operation länger dauert und keine Möglichkeit besteht, der Placentarstelle auszuweichen, ihre Ausdehnung zu sehen, ja überhaupt sich zu orientieren. Bei dem zum klassischen Kaiserschnitt vorgewälzten Uterus kann man sich ein recht genaues Urteil über den Sitz der Placenta verschaffen, worauf namentlich *Olshausen* wiederholt hingewiesen hat; man wird also bei der Anlegung des Schnittes sicher die Placenta vermeiden.

Zwei Erwägungen anderer Art aber veranlassen mich, den Weg der abdominalen Operation doch nicht zu betreten, der eine ist die erheblich größere Infektionsgefahr des klassischen Kaiserschnittes gegenüber dem vaginalen, und zweitens die bei der Behandlung der Placenta praevia durchaus nicht gering anzuschlagende Gefahr atonischer Nachblutung. Besonders gefährlich wird dieselbe naturgemäß sein, so lange das Abdomen noch auf ist; oft genug blieb zur Blutstillung nichts anderes übrig als die Uterusexstirpation, auch ohne daß es sich um Placenta praevia gehandelt hätte. Während die Atonie vaginal durch Zug des Uterus nach unten oder durch Abklemmen der Uterinae sicher zu beherrschen ist. Dieselben Bedenken, die ich gegen den klassischen Kaiserschnitt habe, bestehen in noch verstärktem Maße gegen den extraperitonealen. Dieser ist eine ungleich eingreifendere und technisch schwierigere Operation: es ist zu seiner Durchführung mehr Zeit notwendig; alles Dinge, die bei Placenta praevia von der größten Bedeutung sind, wo es darauf ankommt, besonders schnell zu operieren. Der klassische Kaiserschnitt bedingt bei der ja leicht möglichen Vermeidung der Placentarstelle in seiner Technik keine Blutungsgefahr. Bei dem extraperitonealen Kaiserschnitt wissen wir aber, daß beim Zurückschieben der Blase starke venöse Blutungen auftreten können, deren Stillung nicht immer mit der genügenden Schnelligkeit vor sich gehen wird und die uns gelegentlich zwingen werden, den extraperitonealen Kaiserschnitt als solchen aufzugeben (Zentralblatt für Gynäkologie, 1. Novemberheft 1908).

Das *Bossi*sche Verfahren und das Einführen des Metreurynters bei Placenta praevia empfehle ich auch nicht mehr für den klinischen Betrieb. Die Gefahr der Rißblutung ist mit dem *Bossi*schen Instrument auch in der geschicktesten Hand bei dem morschen und brüchigen Gewebe der Cervix bei Placenta praevia zu groß. Und nichts ist gefährlicher, als wenn zu der Blutung bei Placenta praevia noch die Rißblutung kommt.

die Geburt zudem noch ganz im Beginn ist. Es ist dies die scheußlichste Situation, in die der praktische Geburtshelfer überhaupt kommen kann, die gewöhnlich mit dem Tode von Mutter und Kind endet. Auch der Metreurynter bietet, wie die Veröffentlichung aus der Königsberger Klinik und andere ergeben, nicht denjenigen Schutz gegenüber der Gefahr des Verblutungstodes bei Placenta praevia, wie wir ihn als klinische Geburtshelfer verlangen müssen. Der Grund ist einfach der, daß nach dem Ausstoßen der Gummiblase, wenn dieselbe ihren Zweck, den Muttermund zu erweitern, erfüllt hat, nicht sicher der kindliche Kopf nachrückt, um den Druck auf die Placenta auszuüben, der doch notwendig ist, um eine weitere Blutung zu verhindern. Gewöhnlich muß man noch einmal eingehen, um entweder den Kopf herunter zu drücken oder, was sicherer ist, die Wendung zu machen. So ansprechend theoretisch das ganze Verfahren der Metreuryse auch sein mag, hat es praktisch mit Zufälligkeiten und Komplikationen zu rechnen. Und schließlich, führt man den Metreurynter ein, so ist hierfür mindestens derselbe Raum notwendig, der für die Wendung mit einem Finger erforderlich ist, und da ist dann die Wendung das gegebene Verfahren.

Die Prognose der Placenta praevia ist, wie die Mitteilungen der letzten Jahre ergeben haben, eine sehr viel schlechtere, als allgemein angenommen wird. Die Sterblichkeit ist so groß wie sonst nirgends in der operativen Geburtshilfe. Wir müssen unbedingt dahin streben, daß eine Frau mit Placenta praevia, die rechtzeitig in ärztliche Behandlung tritt, auch lebend und gesund daraus hervorgeht und nicht an Verblutung stirbt. Das ist meines Erachtens nur möglich, wenn eine Trennung in der Behandlung der Fälle durchgeführt wird, wie ich sie eben begründet zu haben glaube.

Eklampsie.

Wie es nicht anders bei dem sehr großen klinischen Interesse zu erwarten war, welches die Eklampsie für sich beansprucht, und bei dem Reiz, das komplizierte Krankheitsbild wissenschaftlich zu erklären, seiner letzten Ursache auf den Grund zu kommen, mußte man damit rechnen, daß in den letzten Jahren die Zahl derjenigen Arbeiten, die sich experimentell und klinisch zu dieser Frage äußern, eine außerordentlich große sein würde. Zu den vorhandenen Theorien, die uns das Wesen der Eklampsie erklären sollen, sind neue aufgetaucht, während andere ältere Anschauungen als unrichtig nun wohl definitiv abgelehnt wurden. So groß ist die Fülle aller dieser Arbeiten, daß es äußerst schwierig ist, über alle diese von den verschiedensten Auffassungen ausgehenden und mit den verschiedensten Mitteln bearbeiteten Studien über Klinik und namentlich Ätiologie der Eklampsie ein klares und umfassendes Bild dessen zu geben, was nun richtig ist.

Ja, ich halte es für außerordentlich schwierig und den Zeitpunkt noch nicht mit Sicherheit für gekommen, wo wir mit Bestimmtheit sagen können: dies ist der richtige Weg, auf dem wir mit unseren Forschungen weiter zu gehen haben, um schließlich zum Ziel, zur sicheren Klärung über das Wesen der Eklampsie mit allen Nebenerscheinungen zu gelangen.

Unter den Arbeiten, die sich mit der Ätiologie der Eklampsie beschäftigen, beanspruchen einige ein so großes Interesse, daß näher auf

sie eingegangen werden soll. Es handelt sich hier einmal um den Zyklus von Arbeiten, die *Hofbauer* als Beiträge zur Ätiologie und zur Klinik der Graviditätstoxikose veröffentlicht hat, und dann um eine andere, ebenfalls — namentlich anfänglich — sehr viel versprechende Theorie, die von *Vassale* bekanntgegeben wurde.

Hofbauer geht von dem Grundsatz aus, daß die Eklampsie zurückzuführen ist auf eine Intoxikation des Gesamtorganismus mit einem Giftstoff, den er als Ferment deutet, und der seinen Ursprung in der Placenta hat. Das Ferment als solches vermag noch nicht einmal die Giftwirkung direkt hervorzurufen, sondern die spezifische Giftwirkung entsteht erst durch die Einwirkung auf die mütterlichen Organe, welche spezifische Veränderungen (Autolyse der Leber) hervorrufen, als deren weitere Folge die eigentliche Giftwirkung in Erscheinung tritt. Es würde zu weit führen und in den Rahmen der vorliegenden Aufgabe nicht hineingehören, wenn ich alle die verschiedenen Beweise teils klinischer, teils experimenteller Natur anführen wollte, die *Hofbauer* für die Richtigkeit seiner Erklärung der Eklampsie heranzieht. Immerhin muß jeder, der Gelegenheit gehabt hat, viele Eklamptische zu sehen, zugeben, daß diese Erklärung nicht nur eine durchaus wissenschaftlich begründete ist, sondern vor allem auch eine, die weitaus am besten von allen vorhandenen Theorien die Erklärung gibt für die einzelnen klinisch oft recht komplizierten Bilder im Verlauf und im Auftreten der Eklampsie. Den letzten Beweis für die Richtigkeit bleibt *Hofbauer* uns auch schuldig, insofern es ihm nicht möglich gewesen ist, das Ferment, welches in der Placenta gebildet wird, die eigentliche Giftquelle also, die zur Autolyse der Leber führt, in irgend einer Form darzustellen. Es ist also die Frage noch absolut offen, ob es sich um ein Fibrinferment handelt, wofür meines Erachtens manches spricht und worauf ich jetzt bei meinen eigenen experimentellen Studien in erster Linie fahnde, oder welcher Art sonst das Ferment ist. Gegen die Richtigkeit, daß es sich um eine Fermentintoxikation handelt, spricht meines Erachtens auch nicht, daß gar nicht so selten die Eklampsie erst im Wochenbett auftritt. Denn niemals darf man vergessen, daß der Anfall nur ein Symptom der Eklampsie ist; und die Fälle sind heutzutage ja nicht mehr so ganz unbekannt, bei denen die Eklampsie überhaupt ohne jeden Anfall verläuft.

Wir kennen mehrere derartige Beobachtungen, wo diese Fälle ad exitum gekommen sind und wo dann hinterher die genaue Sektion den Nachweis einer vorhandenen Eklampsie an der Hand der *Schmorl*schen Befunde erst erbracht hat. Es ist also durchaus unbillig, zu verlangen, daß sofort nach der Entfernung der giftbildenden Placenta alle weiteren eklamptischen Symptome schwinden müßten, und Anfälle, wenn sie das Experiment beweisen sollen, nun nicht mehr auftreten dürften.

Mit der Entleerung der Giftquelle sind natürlich nicht gleichzeitig die bis dahin im Körper angesammelten Giftstoffe entfernt worden, und warum soll schließlich auch das Eklampsiegift nicht eine ähnlich kumulative Wirkung entfalten können, wie sie für andere Gifte bekannt ist. Vergegenwärtigt man sich nun die schweren Leberveränderungen, die wir ziemlich regelmäßig bei letal verlaufener Eklampsie antreffen, und bedenkt man weiterhin, daß das eigentliche Gift nach der Anschauung von *Hofbauer* erst durch die Einwirkung des Ferments in der Leber durch Autolyse

hervorgerufen wird, so wird man nicht so ohne weiteres beanspruchen dürfen, daß die einfache Entfernung der Placenta eine Garantie geben muß, daß die Eklampsie beseitigt und für die Frau alle Gefahr überwunden ist. So einfach liegen die Verhältnisse in Wirklichkeit keinesfalls, sondern die schweren Veränderungen in der Leber, die mit dem bloßen Auge ohne weiteres zu erkennen sind, sind Folge und Zeichen zugleich einer schweren Giftwirkung. Aber auf der anderen Seite wissen wir, daß, wenn man frühzeitig genug bei Eklampsie den Uterus entleeren kann, dies oft überraschend günstige Resultate erreichen läßt, indem nämlich eine Wiederholung der Anfälle unterbleibt und die Kranke sich bald erholt. Bei der ganzen Art der Eklampsie wird die therapeutische Beweisführung eine ungemein schwierige, andere wenig überzeugende deswegen sein, weil man niemals einen sicheren Anhaltspunkt dafür hat, wie weit die Giftbildung im Organismus vorgeschritten ist, und welche anatomischen Veränderungen bereits eingetreten sind.

Als Tatsache müssen wir anerkennen, daß die Giftwirkung auf die parenchymatösen Organe und die Gefäße unterschiedlich, und zwar wahrscheinlich abhängig von der erzeugten Menge ist. Die Giftwirkung selbst muß in überraschend kurzer Zeit vor sich gehen können, wofür das klinische Bild und der Sektionsbefund eindeutig sprechen.

Es liegt auf der Hand, daß diese einfachen Betrachtungen die Schwierigkeit in der Beurteilung der ganzen Frage ins rechte Licht setzen. Wir haben eben mit einem unbekannten Faktor zu rechnen sowohl klinisch wie auch rein wissenschaftlich-theoretisch; es sei denn, daß es uns gelingt, aus dem Blut der Mutter oder sonst in irgend einem Sekret oder Exkret des mütterlichen Organismus, das uns für unsere Untersuchungen ja doch ausschließlich und allein zugängig ist, nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ den Giftstoff in irgend einer Form nachzuweisen. Dann allerdings wäre man leicht imstande, durch zu wiederholende Untersuchungen mit Sicherheit die Prognose jedes einzelnen Falles von Eklampsie zu stellen und zu verfolgen. Aber allzu viel dürfte man sich auch von diesem Verfahren nicht versprechen, weil wir ja mit der kumulativen Wirkung des Giftstoffes und der dann eventuell sprunghaft einsetzenden deletären Wirkung zu rechnen hätten. Damit ist der *Hofbauer*schen Theorie und der weiteren Forschung über das Wesen der Eklampsie, sofern sie die Absicht hat, sich mit dieser ganz speziellen Frage zu beschäftigen, ein Ziel gesetzt. Das Wesentlichste wird immer sein die frühzeitig mit Sicherheit zu stellende Diagnose, die die rechtzeitige Entbindung ermöglicht.

Ein gewisses Aufsehen haben die Publikationen von *Vassale* hervorgerufen, der die Glandula parathyreoidea in einen gewissen Zusammenhang mit dem Auftreten der Eklampsie bringen wollte. Ins Rollen gebracht ist diese ganze Richtung der Forschung, zum Wesen der Eklampsie beizutragen, wohl durch *Gley*, der im Jahre 1893 experimentell zeigte, daß man Hunden die Schilddrüsen exstirpieren kann, ohne befürchten zu müssen, daß sie den nachteiligen Folgen der Thyreoidektomie anheim fielen, wenn man ihnen nur die Nebenschilddrüsen, die Glandulae parathyreoideae, erhielte. *Vassale* und *Generali* und auch *Moussu* wiesen dann nach, daß nach der Exstirpation der vier Nebenschilddrüsen die Hunde mit Sicherheit eingingen. Für die Kaninchen wurde dann weiterhin derselbe Nachweis erbracht. Durch *Biedl* und *Pideles* wurden durch

die Exstirpation der vier Glandulae parathyreoideae die Tiere in tödlich endende Krämpfe versetzt. Dies sind die experimentellen Grundlagen, die *Vassale* veranlaßt haben, der Schilddrüse und den Nebenschilddrüsen eine trophische Funktion zuzusprechen. Und ein weiterer eigener Versuch, darin bestehend, daß er einer Hündin drei der Nebenschilddrüsen entfernte, wonach Tetanie auftrat, brachte *Vassale* auf den Gedanken, daß die Eklampsie in Zusammenhang stehen könnte mit einer Insuffizienz der Nebenschilddrüsen. Es müßte also ganz nach dem Gedankengange der *Vassale*schen Anschauung in dem Falle, wo die Eklampsie zum Ausbruch kommt, eine herabgesetzte Wirksamkeit der Parathyreoidea vorhanden sein. Durch die Verwendung eines entsprechenden Extraktes von Nebenschilddrüsen wäre man dann leicht in der Lage, den Ausfall auszugleichen und die Eklampsie zu heilen.

Wie überall, wenn eine neue Theorie auftaucht, fanden sich auch hier Stimmen, die die Richtigkeit der *Vassale*schen Angaben sofort bestätigten. Und es war wirklich ein dankenswertes Unternehmen, daß eine systematische experimentelle Nachprüfung der *Vassale*schen Angaben und derjenigen seiner Anhänger auf Veranlassung von *Veit* in Halle durch *Frommer* vorgenommen wurde. Dieser hat eine Reihe von Versuchen angestellt, die in ihrer Anordnung und Gruppierung wohl geeignet sind, uns ein objektives Urteil über den Stand dieser ganzen Frage zu gestatten. Aus diesen Versuchen geht nun hervor, daß die vollkommene Exstirpation der Parathyreoidea eine letale Wirkung unter Erscheinung allmählich zunehmender Schwäche des Kaninchens erzeugt. Die totale Exstirpation der Nebenschilddrüsen mit gleichzeitiger Entfernung der Schilddrüsen wirkt tödlich auf das Kaninchen und bewirkt eine letal verlaufende Tetanie unter akuten Symptomen. Diese Beobachtungen fanden auch von seiten anderer Experimentatoren *(Hofmeister, Biedl)* statt, welch letzterer ein derartig behandeltes Tier auch nach Einverleibung von Schilddrüsensubstanz nicht am Leben erhalten konnte. *Frommer* kommt zu dem Schluß, daß den kleinen konstanten Nebenschilddrüsen eine nicht unwesentliche Rolle für den Organismus zugeschrieben werden muß, und daß ihre Funktion als eine antitoxische zu bezeichnen sei.

Das sind die tatsächlichen Unterlagen für die Bewertung der Nebenschilddrüsen hinsichtlich der Ätiologie der Eklampsie, wie sie mir zu Gebote stehen. Soll ich einen Vergleich aussprechen hinsichtlich ihrer Beweiskraft, hinsichtlich ihrer Anwendung auf die Deutung der Eklampsie auf Menschen, so muß ich es für durchaus fraglich dahingestellt sein lassen, einmal, ob man diese Versuche ohne weiteres auf Menschen übertragen kann, und zweitens, ob sie überhaupt diejenige Berechtigung und wissenschaftliche Begründung haben, wie sie gefordert werden muß.

Eine weitere Theorie und Erklärung für das Zustandekommen der eklamptischen Krämpfe ist diejenige von *Zweifel*, der in zahlreichen, äußerst sorgfältigen Untersuchungen den Nachweis erbringen konnte, daß Fleischmilchsäure im Magen und Blut von Eklamptischen zu finden sei. Vervollständigt wurde diese Beobachtung von *Füth* und *Lockemann*, denen es gelang, auch Milchsäure im Urin nachzuweisen. Es liegt nun nahe, anzunehmen, daß durch die Milchsäure eine Art Säurevergiftung des Organismus ausgelöst wird. Aber neben der Milchsäure wurde von anderer Seite auch Amidosäure und Bernsteinsäure gefunden, so daß die Spezifität der Milch-

säure als auslösendes Agens immerhin fraglich sein dürfte. Und außerdem ist es schließlich auch nicht von der Hand zu weisen, daß die Bildung der Milchsäure eine Folge der Vergiftung des Organismus ist, und daß die Milchsäure bei Eklamptischen speziell, worauf *Magnus Levi* hingewiesen hat, direkt als Folge der Krämpfe in ihrer Entstehung aufzufassen sei. Jedenfalls läßt sich experimentell durch Einverleibung von Milchsäure im tierischen Organismus ein Krankheitsbild analog der Eklampsie nicht hervorrufen. Bei den so überaus komplizierten Vorgängen, um die es sich bei der menschlichen Eklampsie unzweifelhaft handelt, wird die Beweiskraft des tierischen Experimentes niemals etwas Ausschlaggebendes für sich haben, und so würde auch hier der einfache Mißerfolg, daß durch Einverleibung von Milchsäure beim trächtigen Tiere ein Krankheitsbild gleich der menschlichen Eklampsie nicht hervorzurufen ist, an sich absolut nicht beweisend sein.

Aus analogen Gründen glaube ich auch, daß die Versuche von *Albeck* und *Glose*, das Eklampsiegift auf experimentellem Wege mit Zuhilfenahme des tierischen Organismus nachzuweisen, nicht überzeugend wirken. Diese beiden Autoren sind von der Vorstellung ausgegangen, daß man durch Einverleibung größerer Quantitäten (mindestens 30 cm^3) des Fruchtwassers Eklamptischer bei Meerschweinchen Eklampsie hervorrufen kann. Ja, es ist ihnen sogar in einem Falle gelungen, in der Leber eines Meerschweinchens, dem Fruchtwasser einer Eklamptischen, nachdem dasselbe durch *Chamberlands* Porzellanfilter filtriert war, einverleibt war, Veränderungen hervorzurufen, die in der Tat nach dem Bilde und nach der Beschreibung der Autoren außerordentliche Ähnlichkeit mit dem bekannten Bilde der Leberveränderungen bei schwerer Eklampsie haben. *Albeck* und *Glose* haben dann, um ihre These zu stützen, das Fruchtwasser gesunder Frauen zur transperitonealen Injektion bei Meerschweinchen benutzt, konnten aber niemals analoge Veränderungen, wie die eben beschriebenen, konstatieren. Auf Grund dieser ausführlich mitgeteilten Versuchsprotokolle gelangen sie zu dem Schluß, daß das Fruchtwasser der Eklamptischen das Eklampsiegift enthält; und sie ersehen die Beweiskraft für die Richtigkeit darin, daß eben das Fruchtwasser Eklamptischer, Meerschweinchen injiziert, die spezifischen Leberveränderungen hervorruft, derartige Veränderungen aber nicht durch Fruchtwasser g e s u n d e r Schwangerer hervorgerufen werden können. Wie überall, so ist es auch hier außerordentlich schwierig, Ursache und Folge auseinander zu halten resp. miteinander zu verbinden. Wenn einmal die Eklampsie in dem mütterlichen Organismus zum Ausbruch gekommen ist, so ist die Vorstellung nicht richtig, daß das originäre Gift als solches auch naturgemäß in allen Sekreten und Exkreten in größeren und geringeren Quantitäten nachzuweisen ist. Stellung zu nehmen zu dieser Frage werden wir erst dann in der Lage sein, wenn es uns tatsächlich gelingt, das Gift, an dessen Vorhandensein wir ja alle glauben, in einer bestimmten Form nachzuweisen. Erst dann sind wir meiner Ansicht nach berechtigt, von „dem Eklampsiegift“ zu reden.

Hinsichtlich der Prophylaxe der Eklampsie sind wir in den vergangenen Jahren trotz aller Theorien, so begründet sie auch sein mögen, nicht viel weiter gekommen, als wir es vordem schon waren. Der Hauptwert ist auf die genügende Tätigkeit der Nieren zu legen, mit anderen Worten, den Körper gut durchzuspülen. Die Giftstoffe, die sich eventuell gebildet haben,

durch den Urin auszuscheiden, ist nach wie vor Hauptforderung. Sie ist auch durchaus einleuchtend, gibt sie uns doch die einzige Möglichkeit, durch reichliche Flüssigkeitszufuhr die im Organismus angesammelten Giftstoffe zu verdünnen und zu entfernen. Eine eigentliche Prophylaxe im wahren Sinne des Wortes gibt es aber nicht, weil wir nicht imstande sind, mit vorausschauendem Blick die Eklampsie im einzelnen Falle zu erkennen. Alle die allgemeinen Erscheinungen drängen sich in ihrem Auftreten auf die Zeit unmittelbar vor Einsetzen der ersten Krämpfe, so daß man hier also von einer eigentlichen Prophylaxe nicht mehr reden kann.

Auch hinsichtlich der Therapie sind die Ansichten nicht völlig geklärt; man sollte eigentlich annehmen, daß nach der zur Zeit herrschenden und zumeist wohl entweder anerkannten oder doch berechtigten Aufstellung der *Hofbauer*schen Theorie die Frage nach der Behandlung der ausgebrochenen Eklampsie sehr einfach ist und nur darin bestehen kann, sofort den Uterus zu entleeren, damit die Quelle des Giftes, die Placenta, entfernt wird. Es will mir scheinen, daß in den zahlreichen Publikationen der letzten Zeit, soweit sie sich mit der Therapie der Eklampsie beschäftigen, mehr und immer mehr das Bestreben zutage tritt, jede Eklamptische sofort nach den ersten Anfällen zu entbinden, und ich bekenne mich persönlich als ein vollkommener und überzeugter Anhänger dieses Standpunktes. Aber nicht zu übergehen sind die Erfahrungen der *Olshausen*schen Klinik, die auf einem recht großen Material basieren. Im allgemeinen herrschen zwar auch dort die Anschauungen, daß jede Eklamptische zwar möglichst bald, aber nicht sofort zu entbinden sei, weil das klinische Verhalten der Eklamptischen doch bis zu einem gewissen Grade die Möglichkeit gäbe, die Prognose des Falles zu stellen; gutes Allgemeinbefinden, d. h. freies oder nur gering gestörtes Sensorium nach dem Anfall, gute Atmung, gute Beschaffenheit des Pulses gestatten bei Beginn der Geburtstätigkeit mit der Entbindung zu warten, bis die Weichteile durch die Entfaltung der Portio eine schonendere und für die Mutter weniger gefährliche Entbindungsart ermöglichen. Sofort zu entbinden sind dagegen alle die Fälle, wo anhaltendes Koma, schnarchende rasselnde Atmung, kleiner frequenter Puls und Temperatursteigerung vorhanden sind. Auch bei gleichzeitiger Hämoglobinurie und da, wo schnell hintereinander sich häufende Anfälle beobachtet werden, soll durch sofortige Entbindung die Rettung der Frau wenigstens versucht werden. Es ließe sich gegen diese Anschauung, deren Begründung doch nur darin zu suchen, ist die Frau vor einer eventuellen lebensgefährlichen Operation zu bewahren, nichts einwenden, wenn die Prognosestellung der Eklampsie nur sicherer wäre, wenn wir, wie ich oben auseinandergesetzt habe, in der Lage wären, jede einzelne Eklampsie in ihrem Verlauf sicherer zu beurteilen. Das sind wir aber keineswegs, denn jeder von uns kennt die Fälle, bei denen die Eklampsie mit ihren Symptomen langsam einsetzt, in großen Intervallen die nur kurze Zeit anhaltenden Anfälle auftreten, das Sensorium nach jedem Anfall bald klar wird, und wo man schon glaubt, unter gleichzeitiger Berücksichtigung eines mäßigen Eiweißgehaltes im Urin die Prognose günstig stellen zu dürfen. Dann aber, aus irgend welchem Grunde, für den oft jegliche Erklärung fehlt, häufen sich die Anfälle ganz plötzlich in erschreckender Zahl und im eklamptischen Koma stirbt die nicht entbundene Frau. Diese Erfahrung steht durchaus nicht vereinzelt da, ist

nicht von mir allein gemacht; sie macht aber nach meiner Überzeugung schon ganz allein nur die aktive Therapie in jedem einzelnen Fall zur Pflicht. Daß wir dabei diejenige Operation wählen, die die Entbindung der Frau unter möglichster Schonung ihres Lebens gestattet, ist selbstverständlich; und es wäre nichts verkehrter, als wenn man sich auf den Standpunkt stellen wollte, bei Eklamptischen kommt nur der Kaiserschnitt in Frage. Im Gegenteil, jedes andere Entbindungsverfahren, die Geburt durch Zange, Wendung etc. zu beenden, kann Anwendung finden, wenn es nur in dem jeweiligen Fall die schonendste Art der Entbindung vorstellt. Für unrichtig aus den angegebenen Gründen halte ich es nur, ein Verfahren zu wählen, das nicht sofort zum Ziel führt. Aus dem Grunde wende ich bei erhaltener Portio weder den Kolpeurynter an, noch das *Bossi*sche Instrument, weil in dieser Phase der Geburt das eine zu langfristig und das andere zu gefährlich ist; ja auch bei Anwendung des *Bossi*schen Dilatators würde unnötig viel Zeit vergehen, bis diejenige Erweiterung der Cervix resp. des Muttermundes erreicht wird, um die Extraktion mit der Zange oder die Entbindung durch Wendung mit nachfolgender Extraktion vorzunehmen.

Meistenteils handelt es sich doch bei Eklamptischen um Erstgebärende, und gerade bei diesen ist mit der einfachen Erweiterung der Portio noch nicht allzu viel gewonnen, weil wir ja ebenso sehr die Widerstände der Scheide und des Dammes zu berücksichtigen haben, die oft genug in dem Stadium der Geburt, während welchem die Eklampsie auftritt, in keiner Weise für den Durchtritt des Kindes vorbereitet sind. Also entweder gibt es, wenn das *Bossi*sche Instrument angewendet wird, bei der Extraktion des Kindes unkontrollierbare Zerreißungen der Weichteile, die bei der ohnehin schon großen Gefahr, in der die Mutter schwebt, vermieden werden müssen, oder aber die Vitalität des Kindes wird durch die Raumbeengung und durch den Druck, dem der Schädel ausgesetzt ist, und durch den unnötigen Aufenthalt schwer gefährdet. Insofern liegen bei Eklampsie außerdem auch die Verhältnisse ungünstig, als die Geburt meist gegen Ende der Schwangerschaft eintritt, und nicht etwa wie bei Placenta praevia, wo es sich häufiger um Frühgeburten handelt. Der große Umfang des Schädels, seine große Härte, machen auch eine ausreichende Nachgiebigkeit der Weichteile zur Voraussetzung; da sie aber bei Erstgebärenden häufig genug fehlt, so ist oft noch ein Hilfsschnitt (Scheiden-Dammincision) notwendig.

Dies alles muß man sich vorher sagen, wenn man an die beschleunigte Entbindung einer Eklamptischen herantritt; ich habe meist den vaginalen Kaiserschnitt, wenn er nötig wurde, damit eingeleitet, daß ich eine Scheiden-Dammincision machte, und ich gebe darin *Dührssen* vollkommen recht, wenn er diese bei erstgebärenden Eklamptischen als etwas sehr Wichtiges auffaßt. Die hohe Zange wird durch eine lege artis ausgeführte Scheiden-Dammincision in ihrer Gefahr wesentlich reduziert, weil die Gewebsquetschungen zum größten Teil ausgeschaltet und der Schädeldruck geringer wird. Es ist dieser Faktor auch da zu überlegen, wo bei ausreichender Erweiterung des Muttermundes, aber ungenügender Vorbereitung der Weichteile die Zange von vornherein in Frage kommt. Ist das Kind abgestorben, was jedoch verhältnismäßig selten bei Beginn der Eklampsie der Fall ist, so wird die Perforation des Kindsschädels mit sich

daran anschließender Kranioklasie vorzunehmen sein. Wie gefährlich das *Bossi*sche Instrument ist, wird mittlerweile von den verschiedensten Seiten betont. Besonders lehrreich ist aber die Gegenüberstellung der mit *Bossi* entbundenen und der mit dem vaginalen Kaiserschnitt behandelten Eklamptischen aus der *Olshausen*schen Klinik. Danach starben von den 29 Frauen, die mit dem *Bossi*schen Instrument behandelt wurden 8, gleich 28·3%, wovon 2 direkt der Verblutung erlagen, während von 7 vaginalen Kaiserschnitten nicht ein einziger ad exitum kam. Daß der Unterschied an der Schwere der Fälle gelegen haben soll, und daß die mit Bossi behandelten diejenigen gewesen sein sollen, bei denen die Symptome der Eklampsie am bedrohlichsten zutage traten, und die leichteren Fälle mit dem vaginalen Kaiserschnitt entbunden wurden, ist nicht recht wahrscheinlich. Die Überlegenheit des vaginalen Kaiserschnittes liegt, wie es schon oft von der verschiedensten Seite hervorgehoben worden ist, darin, daß die glatten Schnittwunden durch exakte Naht gut geschlossen werden können und Rißverletzungen unkontrollierbarer Art bei guter Technik ausgeschlossen sind. Dazu kommt die wesentlich kürzere Entbindungsdauer. Den klassischen Kaiserschnitt als konkurrierende Operation abzulehnen, halte ich nicht für richtig, weil es immerhin Fälle gibt und stets geben wird, bei denen die kritikvolle Abschätzung der einzelnen vorhandenen Bedingungen gelegentlich den klassischen Kaiserschnitt als schonenderes Entbindungsverfahren ansprechen wird. Ich nenne hier nur sehr großes Kind, enges Becken, sehr enge lange Scheide mit straffem Damm, wie beides bei älteren Erstgebärenden gelegentlich vorkommt, eventuell kann in diesen Fällen, um die Operation zu einer extraperitonealen zu gestalten, auch der extraperitoneale Kaiserschnitt zur Anwendung kommen.

Unsere Anschauungen über die Ätiologie der Eklampsie, so wenig abgeschlossen sie heute auch noch sind, haben doch als praktisch wichtiges Resultat die Tatsache mit Sicherheit gezeitigt, daß man nur dann auf einen gewissen Erfolg in der Behandlung rechnen kann, wenn es gelingt, beim ersten Auftreten der Eklampsiesymptome die Entleerung des Uterus vorzunehmen. Nur dann besteht die Möglichkeit, der kumulativen Giftwirkung vorzubeugen, die Ausscheidung des Giftes selbst, ohne daß es eine das Leben bedrohende schädigende Wirkung entfalten kann, zu beschleunigen.

Wie sehr richtig diese Auffassung ist, davon wird sich jeder Anhänger der sofortigen Entbindung bei Eklampsie leicht überzeugen können. Man darf gegen die Richtigkeit des Gesagten nicht die Fälle zitieren, wo etwa der vaginale Kaiserschnitt oder die sofortige Entbindung bei noch erhaltener Portio, also im Beginn der Geburt, einen lebensrettenden Erfolg nicht mehr erzielen konnten. Es kommt eben bei der Beurteilung der Frage sehr darauf an, wieviel von dem Eklampsiegift erzeugt resp. in die lebenswichtigen Organe eingedrungen war, und erst in zweiter Linie, wann das markanteste Symptom, die Krämpfe, aufgetreten sind. Sie sind an keine Phase der Geburt gebunden, können einsetzen mit den ersten Geburtswehen, auch erst später, z. B. bei dem Durchtritt des kindlichen Kopfes und noch später, nämlich erst im Wochenbett. Und manchmal fehlen sie überhaupt. Aber, wie gesagt, alle diese Beobachtungen, die jedem Kliniker geläufig sind, sind nicht geeignet, den Wert unserer Deduktionen, die inhaltlich wohl allgemein anerkannt werden, zu diskreditieren. Sicherlich rechtzeitig werden wir erst dann mit unserer Therapie kommen,

wenn wir frühzeitig genug das Eklampsiegift nachweisen können; einstweilen sind wie hinsichtlich der Diagnose in der Hauptsache noch an das Auftreten der Krämpfe gebunden; und die Krämpfe stellen nur ein Symptom der Eklampsie vor. Bei dieser Anschauung über das Wesen der Eklampsie müssen naturgemäß die internen Medikationen mehr in den Hintergrund treten und kommen eigentlich nur dann in Frage, wenn nach der erfolgten Entbindung die Eklampsie mit schweren Symptomen anhält. Wir sind ganz davon abgekommen, Eklamptische mit heißen Bädern zu behandeln, sie schwitzen zu lassen, ja wir können uns nicht dem Eindruck verschließen, daß diese Therapie oft genug eher eine Verschlimmerung des Leidens heraufbeschworen hat, und zwar wegen der nachteiligen Wirkung auf das Gefäßsystem, das ohnehin schon bei Eklamptischen in Mitleidenschaft gezogen ist. Es besteht nämlich schon ganz regelmäßig eine Steigerung des Blutdruckes mit meist starker venöser Hyperämie. In Zusammenhang damit stehen die oft zu beobachtenden Störungen in der normalen Blutzirkulation, die dann weiterhin zur Bildung von Ödemen führen. Wenn wir hier heiße Bäder anwenden wollen oder Packungen mit dem beabsichtigten Effekt, die Kranke in Schweiß zu bringen, so werden wir gelegentlich direkt schaden, neue Krämpfe auslösen und die Gefahr der Hirnblutung eher unterstützen als vermindern. Ist nun schon die Gehirnrinde Schwangerer, wie experimentell nachgewiesen ist, mehr geneigt zur Auslösung von Krämpfen als die Nichtschwangerer, so wird dies bei Eklamptischen in einem noch gesteigertem Grade zutreffen. Und in der Tat zeigt es sich, daß man in den letzten Jahren im allgemeinen sich dieser Anschauung zugeneigt hat; denn immer mehr und mehr schwinden in den Kliniken die früher so sehr empfohlenen heißen Packungen etc. bei der Behandlung der Eklampsie. Ganz ähnlich scheint es auch mit der medikamentösen Behandlung zu werden. Sie alle haben der Zeiten Gunst erfahren, wurden aber in Ermanglung besserer Dinge hinsichtlich ihrer Wirkung und ihres Wertes ganz unzweifelhaft überschätzt. Es hat nach meiner Ansicht unverhältnismäßig lange gedauert, bis sich die Anschauung *Bumms*, daß es doch wohl nicht ohne weiteres angängig ist, die Wirkung eines Giftes, das man noch nicht einmal kennt, durch ein anderes zu paralysieren, Bahn gebrochen hat.

Als die Chloroformnarkose als Universalmittel bei Eklampsie in Blüte stand, sind ganz sicher, und das ist wohl nicht nur meine Ansicht, sehr viele Frauen nicht an der Eklampsie gestorben, wohl aber an den Folgen der protrahierten Chloroformnarkose. Es ist ganz bekannt, daß das Chloroform schädigend, z. B. auf die Leber wirkt, und eine hundertfältig bewiesene Tatsache ist es, daß die Eklampsie ihrerseits ebenfalls zu besonders schweren Leberveränderungen führt. Es bedarf also nicht allzu vieler Vorstellung, um sich zu sagen, daß diesem Anprall zweier Gifte ein so subtiles Organ wie die Leber nicht lange standhalten, und daß die beschleunigte Herbeiführung des Todes sehr wohl dadurch veranlaßt werden kann.

Auch die Morphiumtherapie hatte eine Zeit, in der sie sich einer allgemeinen Wertschätzung erfreute, bis man die Erfahrung machte, daß auch dieses Gift, namentlich in den großen Quantitäten, in denen es angewandt wurde, ebenfalls schwere Schädigungen hervorrufen mußte. Und ganz ähnlich verhalten sich, wenn auch nicht hinsichtlich ihrer überzeugen-

den Giftwirkung und nachteiligen Beeinflussung der parenchymatösen Organe, Bromkalium, Chloralhydrat und zahlreiche andere Mittel, die, meist der Neurologie entlehnt, bei der Eklampsie angewandt wurden, um schließlich doch nur ein Symptom — die Krämpfe — zu beseitigen.

Unsere zunehmende Kenntnis von dem Wesen der Eklampsie und die ungleich viel besseren Erfahrungen, die wir mit der sofortigen Entbindung einer jeden Eklamptischen gemacht haben, haben außerordentlich dazu beigetragen, die medikamemtöse Therapie der Eklampsie mehr und mehr und meiner Überzeugung nach mit vollem Recht in den Hintergrund zu drängen. Die Anhaltspunkte der modernen Eklampsietherapie sind auf ganz anderen Grundsätzen aufgebaut und drängen dahin, daß man das Gift, das im Kreislauf zirkuliert, eliminiert und den abnorm starken und sicher schädlich wirkenden Blutdruck vermindert. Ganz folgerichtig mußte auf Grund dieser Erkenntnis eine möglichst ausgiebige Entleerung des Blutes erstrebt werden. Und so kam denn der Aderlaß, der früher schon einmal in der Eklampsiebehandlung eine große Rolle gespielt hatte, wieder mehr in Aufnahme. Weiter haben die Erfahrungen gelehrt, daß die Verdünnung des Blutes durch Zusatz einer indifferenten Flüssigkeit die Giftwirkung abzuschwächen vermag und die Ausscheidung ohne allzu große Schädigung der Nieren erleichterte. Hierzu erschien die Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung besonders geeignet zu sein. Und so besteht denn heute bei einer Eklampsie, bei der eine starke Steigerung des Blutdruckes vorhanden ist, die Behandlung darin, daß zunächst ein ausgiebiger Aderlaß vorgenommen wird. Man kann unbesorgt 200—300 cm^3 Blut ablassen, ja sogar in den Fällen, wo der Druck sich bald wiederholt, noch einmal dieselbe Quantität abnehmen. Zweckentsprechend schließt sich daran eine Kochsalzinfusion, die jedoch nicht mit einem Male mehr als etwa $\frac{1}{2}$ *l* beträgt. Es ist besser, eine Wiederholung nach einer Stunde etwa vorzunehmen als gleich zu große Quantitäten zu infundieren.

Da wir nun weiterhin wissen, daß bei Eklamptischen eine verminderte Blutakaleszenz vorhanden ist, so liegt es ja nahe, auch hierin einen Hinweis für die Therapie, speziell für die subcutane Infusion zu erblicken, insofern man nämlich eine alkalische Flüssigkeit verwendet, die bis zu einem gewissen Grade der Acidose des Blutes entgegenwirkt. Und so habe ich denn wiederholt statt einer physiologischen Kochsalzlösung eine 1‰ige sterile Sodalösung angewandt. Es wird schwer zu beweisen sein und liegt mir auch gänzlich fern, in dieser Modifikation einen entscheidenden und jedesmal sofort überzeugenden Effekt und Beweis für die Richtigkeit dieser Vorstellung zu erbringen. Tatsache ist, daß sie keinen Schaden gebracht hat und es sich vielleicht empfehlen wird, nach der Richtung hin noch weiter Erfahrungen zu sammeln.

Die Anwendung der Kochsalzinfusionen hat das eine Bedenken gegen sich, daß, da wir es bei Eklamptischen mit zum mindesten geschädigten Nieren zu tun haben, in allen solchen Fällen eine Zufuhr von Kochsalz leichter schädlich als förderlich ist. Auch das war mit ein Grund, die Sodalösung zu bevorzugen.

Das Bestreben, durch den Ausbruch von Schweiß eine Ausscheidung der Giftstoffe aus dem Organismus zu erreichen, hat sich mit zunehmender Vergrößerung unserer Erfahrungen als nicht richtig herausgestellt, da die schädigenden Nebenwirkungen dieser Behandlung unzweifelhaft größer

sind als der eventuell zu erreichende Erfolg. Und deshalb drängen alle unsere Bestrebungen uns darauf hin, die Diurese in Gang zu bringen, um so auf diesem einzig möglichen Weg die Ausscheidung der Giftstoffe nach Möglichkeit zu unterstützen. Eklampsie mit guter Diurese bieten von vornherein eine günstige Prognose, im Gegensatz zu anderen, bei denen die Diurese spärlich, viel Eiweiß im Urin ist, oder wenn gar Hämoglobin in demselben auftritt.

Und so sind die therapeutischen Versuche *Edebohls* theoretisch wohl begründet, wenn er für die Behandlung der Eklampsie ein Verfahren empfiehlt, welches bei einer gewissen Form von Nephritis schon Erfolg gebracht hatte: die Dekapsulation der Nieren. Unsere Erfahrungen mit dieser Therapie der Eklampsie sind noch keine sehr großen, und aus dem Grunde kann auch das Urteil kein abgeschlossenes sein. Jedenfalls gewinnt man den Eindruck, daß in der Literatur eine ganze Reihe Fälle mit ganz darnieder liegender Diurese nur durch dieses Verfahren gerettet werden konnten. Diese Tatsache genügt aber meines Erachtens vollkommen, um auch auf diese Therapie unsere Aufmerksamkeit zu lenken und in geeigneten Fällen die Dekapsulation vorzunehmen. Es scheint so, als ob es möglich wäre, den Effekt der Dekapsulation durch die Nierenspaltung noch zu steigern. Einstweilen ist die Zahl derartiger Beobachtungen noch gering, die begreiflicherweise ja nur beim Menschen angestellt werden können. Und so dürfte es vorläufig noch zweckmäßig sein, die Nephrotomie ausschließlich auf die allerschwersten Fälle zu beschränken und sie auch hier nur einseitig vorzunehmen, die Dekapsulation dagegen doppelseitig. Gewiß haben wir natürlich nicht jede Eklampsie und nicht einmal jede schwere Eklampsie nach diesem Gesichtspunkt zu behandeln, nur dann ist sie indiziert, wenn die Diurese darniederliegt.

Das erste Postulat ist die sofort auszuführende Entbindung, aber die Entbindung erstreckt sich in diesem Falle nicht allein auf die schleunige Entwicklung des Kindes, es muß auch die Placenta als Hauptsitz und Quelle des Giftes herausbefördert werden. Freilich wissen wir, daß mit dem Tod des Kindes in utero die Eklampsie zum Stillstand kommen kann, aber wir wissen nie, wie weit das Gift selbst noch in der Placenta vorhanden ist und wieviel davon auch nach der Ausstoßung des Kindes in den mütterlichen Kreislauf hineingelangt; und deshalb muß unter allen Umständen nach der Geburt des Kindes sofort der Versuch gemacht werden, die Placenta zu exprimieren. Überraschend oft und leicht läßt sie sich durch den geschickt ausgeführten *Credé*schen Handgriff entfernen. Und fast niemals habe ich danach Atonie gesehen, eine Tatsache, die wohl so zu erklären ist, daß ein vermehrter Fibringehalt des Blutes zum Bilde der Eklampsie gehört, so daß schnell in den Uteringefäßen das Blut gerinnt und Nachblutungen dadurch verhütet werden. Der gesteigerte Fibringehalt des Blutes ist jetzt auch experimentell erwiesen, und möglich ist auch, daß im Fibrin des Blutes das geeignete Transportmittel des Eklampsiegiftes zu sehen ist. Aber darüber werden weitere Untersuchungen erst Auskunft geben müssen.

Was folgt nun aus alledem für den praktischen Arzt, für den ja in erster Linie die deutsche Klinik bestimmt ist, hinsichtlich der von ihm anzuwendenden Therapie? Es läßt sich das in kurzen Worten zusammenfassen: jede Eklamptische muß sofort entbunden werden, und

zwar auf dem Wege, der nach Maßgabe der vorliegenden Verhältnisse am schnellsten, sichersten und ungefährlichsten zum Ziele führt. Ist der Muttermund erweitert und steht der Kopf zangenrecht, so ist die Zange die einzig richtige Therapie, ist die Portio verstrichen, der Muttermund aber noch nicht genügend erweitert, so kommen Muttermundsincisionen oder nur hier eventuell auch das *Bossi*sche Instrument in Frage. Ist die Portio aber noch erhalten, die Geburt also noch ganz im Beginn, so steht der praktische Arzt einer ziemlich schweren und wenig dankbaren Situation gegenüber. Könnte er die Frau sofort entbinden, so gelänge es ihm wohl häufig, der Frau das Leben zu erhalten. Und dieses Empfinden ist sicherlich wenig befriedigend, wenn äußere Umstände das Notwendige unmöglich machen und die Tat den Gedanken nicht folgen kann. Es bleibt in solchen Fällen dem praktischen Arzt die Möglichkeit, entweder eine solche Kranke unverzüglich einer nächsten Anstalt zu überweisen, oder aber, was bei der Ausbreitung des Telephons und der massenhaften Verbreitung der Spezialisten vielleicht empfehlenswerter sein würde, einen Spezialisten für Geburtshilfe zu Hilfe zu ziehen, damit möglichst bald die entbindende Operation vorgenommen werden kann, wobei in erster Linie der vaginale Kaiserschnitt als souveränes Entbindungsverfahren bei Eklampsie im Beginn der Geburt in Frage kommt. Wer diese Operation ein paarmal gemacht hat, wird mir unbedingt zugeben, daß die technische Ausführung der Operation spielend einfach ist und leicht mit wenig Assistenz in jeder Bauernstube gemacht werden kann. Der Blutverlust bei der Operation ist bei richtiger Schnittführung und bei der überhaupt geringen Tendenz zu Blutungen bei Eklamptischen nur gering. Macht die Naht der Wunde dem Ungeübten Schwierigkeiten, so kommt zunächst darauf auch nicht viel an, sie kann am nächsten Tage von kundiger Hand leicht nachgeholt werden. Die Hauptsache ist die völlige Entleerung des Uterus. Ist es aber in keiner Weise möglich, durch besondere Ungunst der Verhältnisse die Entbindung durch Aufschneidung der Gebärmutter zu verwirklichen, so bleibt dem praktischen Arzt nichts anderes übrig, als bei erhaltener Portio den Metreurynter einzulegen und nun dauernd einen leichten Zug anzuwenden, so daß auf diese Weise wenigstens eine möglichst beschleunigte Erweiterung der Cervix erreicht wird, bis man dann die Extraktion des Kindes vornehmen kann. Aber immerhin ist dieses Verfahren als Notbehelf aufzufassen. Es ist außerdem zu überlegen, ob man bei schwerer Eklampsie die Erweiterung des Muttermundes nicht besser nur so weit mit dem Metreurynter anstrebt, bis man die Extraktion des Kindes mit Perforation des Kopfes und sich anschließender Kranioklasie vornehmen kann. Denn wenn die Wehen schlecht sind, so ist der Effekt des Metreurynters ein sehr problematischer, und so würde ich es doch vorziehen, unter den angegebenen Wehenverhältnissen lieber unter Verlust des Kindes den Versuch zu machen, die Frau zu retten, als zuviel Gewicht auf die Erhaltung des Lebens des Kindes zu legen. Kochsalz- respektive Sodainfusion kann jeder Arzt ohne weiteres überall zur Anwendung bringen.

Die Diagnose und Behandlung des Kindbettfiebers.

Unstreitig ist eines der wichtigsten Kapitel der Geburtshilfe die Diagnose, Prognose und Behandlung des Kindbettfiebers. Auch auf diesem

Gebiet haben die Forschungen der letzten Jahre zum Teil durch Hinzuziehung der Bakteriologie und des Studiums der Morphologie des Blutes neue Wege eingeschlagen, die unsere Kenntnisse wesentlich bereicherten. Aber trotz allem sind wir noch nicht zu einem Abschlusse insofern gekommen, daß wir frühzeitig genug mit aller Sicherheit die schweren und ohne weiteres letal endenden Fälle von denen mit leichterer Infektion zu trennen imstande sind.

Und darin sehe ich auch den Hauptgrund, weshalb wir mit unserer Therapie noch nicht denjenigen Grad von Sicherheit hinsichtlich der Heilung erlangt haben, der für uns so sehr erstrebenswert und notwendig ist.

Das genauere Studium der letzten Jahre über den Keimgehalt der Uterushöhle im Wochenbett hat unser Urteil in der Bewertung der dort vorhandenen und nachzuweisenden Bakterien erheblich modifiziert und uns bis zu einem gewissen Grade die Sicherheit, die wir schon glaubten auf Grund früherer Untersuchungsresultate erlangt zu haben, genommen.

Die Zeiten sind vorüber, wo schon der bloße Nachweis von Streptokokken im Uterussekret von Wöchnerinnen als gleichbedeutend aufgefaßt wurde mit einer sicher drohenden oder schon erfolgten schweren puerperalen Infektion. Von allen Seiten haben sich die Berichte gemehrt, auf Grund derer wir jetzt mit Sicherheit sagen können, daß auch im Frühwochenbett, geschweige denn in späteren Tagen desselben, die Uterushöhle nicht keimfrei ist. Sehr häufig wurden sogar Streptokokken nachgewiesen, aber doch nur in einem verhältnismäßig geringeren Prozentsatz dieser Fälle ließ sich im Anschlusse an diesen Nachweis wirkliche puerperale Infektion im Sinne einer Sepsis oder Pyämie konstatieren.

Weiter wissen wir heute, daß es einen bestimmten Erreger des Kindbettfiebers nicht gibt, daß dazu eine ganze Reihe von Mikroorganismen befähigt sind, obwohl in der Mehrzahl der Fälle bei ausgebrochener puerperaler Sepsis und Pyämie Streptokokken als alleiniges Resultat der bakteriologischen Untersuchung festgestellt wurden.

Es lag nahe, daraufhin zu der Annahme zu kommen, daß vielleicht eine ganz spezielle Art von Streptokokken und ihr Vorkommen allein imstande sein könnte, das Kindbettfieber zu erzeugen. Aber auch diese Vermutung hat sich durch unsere weitere Erkenntnis nicht bestätigen lassen, sondern zu der Erkenntnis der Tatsache geführt, daß die verschiedenen Arten und Abarten von Streptokokken doch schließlich einer gemeinsamen Familie angehören, und daß die kulturellen Abweichungen, die sie ja hie und da aufweisen, wohl nur als morphologische Unterschiede, bedingt durch Momente, die wir im einzelnen nicht kennen, anzusehen sind. Und man muß es jetzt als ausgemacht ansehen, daß namentlich die Unterscheidung in saprophytische und maligne Streptokokken, saprophytische, das heißt relativ gutartige, nicht zu Recht besteht. Der saprophytische Streptokokkus kann gelegentlich hochgradig maligne Eigenschaften entwickeln, und es gelingt auf keine Weise, für einen klinisch malignen Streptokokkus kulturell oder durch das Tierexperiment oder sonstwie einen Beweis der vorhandenen oder fehlenden Menschenpathogenität zu erbringen.

So weit waren wir gekommen, als durch die Untersuchungen von *Vodé* und *Schottmüller* die Möglichkeit gegeben schien, aus dem Phänomen der Hämolyse neue Aufschlüsse über die Malignität und klinische Be-

wertung der im Organismus vorhandenen Streptokokken zu erbringen. Ausgezeichnete Arbeiten sind nach der Richtung hin aus der Hallenser Klinik erschienen, die in der Exaktheit der Schlußfolgerung bis zu einem gewissen Grade Aufsehen erregten und berufen zu sein schienen, unsere Kenntnisse wesentlich zu bereichern. Aber Nachprüfungen an anderen Kliniken, an denen wir uns auch selbst beteiligt haben, haben doch den unerschüttlichen Beweis erbracht, daß auch hier die Dinge in Wirklichkeit komplizierter liegen, als sie nach dem Ergebnis der Laboratoriumsarbeit zu sein schienen.

Zunächst hat sich die Angabe, daß das Auftreten der hämolytischen Streptokokken im Uterussekret unter allen Umständen eine ungünstige Prognose des Wochenbettes bedingt, nicht aufrecht erhalten lassen. Oft genug wurden von den verschiedensten Untersuchern hämolytische Streptokokken im Uterussekret nachgewiesen, ohne daß eine puerperale Infektion vorhanden war oder sich im Anschluß daran entwickelt hätte. Und so sind denn zurzeit die Resultate der bakteriologischen Untersuchung des Uterussekretes selbst fiebernder Wöchnerinnen nicht unbedingt beweiskräftig und für die Prognosestellung zu verwerten. Durch die Untersuchung von *Lenhartz* und *Schottmüller* wissen wir, daß die Streptokokken des Puerperalfiebers häufig in die Blutbahn gelangen, und weitere Arbeiten von *Fromme* und anderen beschäftigten sich damit, hier vielleicht Unterschiede durch exakte bakteriologische Untersuchung herauszubekommen und die Prognosestellung des Falles unberücksichtigt um das klinische Bild rein objektiv und sicher festzulegen. Hierüber sind die Akten noch nicht geschlossen, doch scheint es, als ob die auf Grund dieser Studien errungene Erkenntnis doch wohl einen dauernden Platz in der Diagnosen- und Prognosenstellung des Puerperalfiebers erlangen möchte. Für jeden, der sich mit diesen Dingen nicht näher beschäftigt hat, wird zunächst einmal die Tatsache überraschend sein, daß das Auftreten hämolytischer Streptokokken im kreisenden Blut einer an puerperaler Sepsis erkrankten Frau als ziemlich gleichbedeutend mit einer letalen Prognose zu betrachten ist. Aber auch hier bestehen Unterschiede, indem nämlich die Entscheidung zu fällen ist nach der Zahl und der Wachstumsintensität der im Blute nachgewiesenen Streptokokken. Nach der Richtung hat sich die Kultur der Streptokokken in Blutagar ganz ausgezeichnet bewährt, und zwar in der Zusammenstellung des Nährbodens, wie sie *Schottmüller* selbst angegeben hat: man mische 2 cm^3 steril entnommenen Blutes mit 5 cm^3 Agar und gieße nach sorgfältiger Mischung diesen so erhaltenen Blutagar in Petrischalen.

Handelt es sich um einen schweren Fall puerperaler Infektion mit, so weit wir heute sagen können, sicher letal endender Prognose, so ergibt die Betrachtung des Blutes schon nach ganz kurzer Zeit der Bebrütung (neun Stunden etwa) das Vorhandensein zahlreicher Streptokokkenkolonien, von denen eine jede mit einem glashellen (hämolytischen) Hof umgeben ist. Fälle, die diesen Befund hatten, sah ich niemals mit dem Leben davonkommen, trotz sofortiger Anwendung der zurzeit als beste anerkannten therapeutischen Maßnahmen, alle starben sie. Ergab dagegen die Blutuntersuchung, daß in der angegebenen Menge Blutes nur eine oder zwei Streptokokkenkolonien angegangen waren, so ist die Prognose zunächst noch nicht absolut schlecht zu stellen; aber doch ist es richtiger, einen

solchen Fall als schwer zu bezeichnen. Gewöhnlich läßt sich schon in den nächsten Tagen die Entscheidung treffen, indem man nämlich aufs neue den Kranken Blut zur Kontrolluntersuchung entnimmt und den jetzt erhobenen bakteriologischen Befund mit den vorherigen vergleicht; ergibt sich eine Zunahme der Streptokokken im kreisenden Blut, so gelangt dadurch klar zum Ausdruck, daß man es mit einer fortschreitenden und mit Sicherheit wohl letal endenden puerperalen Infektion zu tun hat. Eine Verminderung in der Zahl der Streptokokken würde bis zu einem gewissen Grade als Symptom der Besserung zu bezeichnen sein.

Es liegt auf der Hand, daß bei diesem Studium der Streptokokken im Blut der Hauptwert auf den zahlenmäßigen Nachweis der einzelnen Streptokokkenkolonien zu legen ist, und daß es aus diesem Grunde nicht angängig ist, die Kulturversuche mit Blut auf Bouillon selbst in ähnlicher Mischung wie beim Blutagar vorzunehmen, da, wie gesagt, der alleinige Nachweis von Streptokokken — mehr ließ sich ja durch die Bouillonkultur nicht erweisen — heute in keiner Weise genügt, einen Überblick nach der angegebenen Richtung hin zu gewähren.

Verhältnismäßig häufig finden wir bei puerperaler Infektion hämolytische Streptokokken im Blut, so daß auch die Annahme zulässig ist, daß das Blut fiebernder Wöchnerinnen an sich bis zu einem gewissen Grade das Zustandekommen der Hämolyse erleichtert oder unterstützt; worauf in letzter Linie das Phänomen der Hämolyse selbst beruht, wissen wir nicht, auch nicht, ob dieselbe lediglich anzusehen ist als Folge der Giftwirkung der Streptokokken.

Als weiterer Faktor, um die Prognose des Kindbettfiebers zu erklären, wurde die morphologische Untersuchung des Blutes in Vorschlag gebracht; der einfach zahlenmäßige Nachweis der Vermehrung oder Verminderung der Leukozyten hat das nicht gehalten, was man auf Grund analoger Untersuchungen in der Gynäkologie und Chirurgie berechtigt war, anzunehmen. Aber auch die Untersuchungstechnik, die sich speziell mit dem Studium der einzelnen Leukozytenformen beschäftigte, hat nicht den gewünschten ausschlaggebenden Erfolg gebracht.

Es liegen hierüber ausgezeichnete Arbeiten namentlich von *Kownatzky* vor, der das Studium der Blutzellen zur Prognose des Puerperalfiebers in ausgedehnter Weise herangezogen hat. Er erblickt in einer schweren Schädigung des neutrophilen Blutbildes die Berechtigung zur Stellung einer ungünstigen Prognose. Insofern ist ihm gewiß recht zu geben, daß ein solcher Befund von übler Vorbedeutung ist; aber nicht selten ist auf der anderen Seite auch der Befund, daß bei schwerer puerperaler Infektion von alledem nichts vorhanden ist, vor allem nicht in eindeutiger Weise, und wo die Prognose des Falles sich durch den letalen Ausgang doch als eine absolut schlechte herausstellt.

Wenn wir uns nun vergegenwärtigen, wie zeitraubend und vor allem wie unsicher schon in der Hand des einzelnen Untersuchers die Deutung der in dieser Weise erhobenen Befunde des Blutes ist, so muß man sich ohne Zweifel die Frage vorlegen, ob es richtig ist, auf diesem Wege des rein morphologischen Studiums weiter zu arbeiten. Ganz gewiß liefert die bakteriologische Untersuchung des Blutes in einfacherer Weise schneller und wenn auch nicht absolut, so doch viel sicherer ein greifbares Resultat. Allein es ist sehr wohl möglich, daß wir überhaupt weder durch die

Mikroskopie, noch vermittelst der Bakteriologie zum Ziele kommen werden, sondern daß wir mit zunehmender Kenntnis auf chemisch-biologischem Wege zu dem erstrebten Abschluß gelangen. Einstweilen sind wir aber noch recht weit davon entfernt.

Das Gute haben jedenfalls alle diese Untersuchungen gehabt, daß sie zeigten, wie wenig angängig es ist, das rein klinische Bild des Kindbettfiebers zu vernachlässigen, nämlich die Beobachtung am Krankenbett. Und die, fußend auf dem genauen Studium jedes einzelnen Falles erworbene Erfahrung ist zurzeit durch andere Hilfsmittel kaum zu ersetzen; Puls, Temperatur, das Allgemeinbefinden der Kranken, Atmung und die exakte Untersuchung, die rechtzeitig eingetretene Komplikationen erkennen läßt, haben und werden wohl auch in Zukunft immer ihren ersten Platz behaupten.

Äußerst wichtig erscheint es mir, hervorzuheben, daß auch der Atmung eine wichtige Rolle bezüglich der Prognosenstellung bei schwerer Puerperalinfektion zukommt. Eine beschleunigte Atmung, die selbstverständlich nicht hervorgerufen sein darf durch sonstige Komplikationen (Hochstand des Zwerchfells, Lungenaffektion etc.), betrachte ich stets als ein Zeichen von übler Vorbedeutung. Die Beschleunigung der Atmung ist in diesen Fällen wohl ausnahmslos aufzufassen als Folge der Giftwirkung der Bakterien, sei es, daß Herz und Blutdruck darunter leiden, sei es, daß der Grund in der herabgesetzten Aufnahmefähigkeit des Blutes an Sauerstoff zu suchen ist.

In der Therapie des Puerperalfiebers spielt die erste und wichtigste Rolle die Prophylaxe. Diese wird am besten gewährleistet, wenn jede innere Untersuchung unterbleibt. Als Resultat jahrelanger Bemühungen können wir sagen, daß wir heute so weit gekommen sind, die Hände sicher keimfrei zu machen, einmal durch exakte Pflege und Desinfektion derselben (zum Beispiel Heißwasser-Alkohol), und zweitens dadurch, daß wir für die Untersuchung die Hand mit einem sterilen Gummihandschuh bekleiden. Diese Frage ist also in bezug auf die Verhütung des Kindbettfiebers als endgültig beantwortet zu betrachten. Nicht länger mehr kann der Einwand erhoben werden, daß von den Händen des Untersuchers und von diesen ausgehend die Infektionskeime in den Genitalapparat hinein gebracht werden, und daß die an unseren Händen haftenden Streptokokken die Ursache des Puerperalfiebers abgeben.

Woran liegt es nun, daß wir so große Unterschiede haben, wenn wir die Geburten vergleichen, die spontan und ohne jede innere Untersuchung verlaufen sind, mit denjenigen, bei denen innere Untersuchungen vorgenommen worden sind? Kaum jemals kommt es hier zum Kindbettfieber, und in ganz verschwindend wenigen Fällen im Wochenbett überhaupt zu Temperatursteigerungen, die in ihrer Entstehung mit dem Genitalapparat in Zusammenhang zu bringen sind. Dagegen finden wir auf der anderen Seite im Anschluß an die innere Untersuchung, sei sie auch mit der mit sterilem Gummihandschuh bedeckten Hand vorgenommen, häufiger Fieber im Wochenbett und auch Fälle mit schwerster puerperaler Infektion.

Die Infektionserreger sind in diesen Fällen, das scheint mir auf Grund auch meiner eigenen zahlreichen Untersuchungen heute unzweifelhaft festzustehen, schon in der Scheide gewesen. Es bliebe also nur die

Frage noch zu beantworten, warum verursachen sie bei der nicht Untersuchten so verschwindend selten Kindbettfieber, und warum sehen wir da, wo wir untersuchten, die Infektion häufiger eintreten. Der Zusammenhang selbst läßt sich nicht in Abrede stellen. Eine Erklärung scheint mir darin zu liegen, daß bei der Untersuchung Verletzungen im Genitalapparat verursacht wurden, und daß diese die Möglichkeit für die Entwicklung und das Eindringen von Mikroorganismen abgeben. Verletzungen bei dem aufgelockerten weichen und morschen Gewebe sind sehr leicht hervorgerufen, namentlich wenn der Untersucher nicht recht geübt ist, sich nicht leicht orientiert, und wenn nicht der glatte Gummihandschuh den Finger deckt, dann kann leicht, zumal bei Anwendung des Nagels, eine Verletzung entstehen. Dann ist den Streptokokken der Weg geebnet, sie können in die Wunde eindringen und in den Blut- und Lymphbahnen sich weiter ausbreiten.

Das Vorhandensein von Streptokokken in der Scheide von Schwangeren und Kreißenden ist durch zahlreiche Untersuchungen zur Evidenz nachgewiesen. Nur insofern ergab sich ein gewisser Widerspruch, als es nicht klar zu sein schien, warum auch nach spontanen Geburten, wo überhaupt nicht innerlich untersucht wurde, gelegentlich schwere Infektion auftreten könnte. Das Verständnis dieser Fälle wird erleichtert, wenn man sich den normalen, zeitlich begrenzten Geburtsvorgang vergegenwärtigt. Der tiefertretende Kopf dehnt das Gewebe, zerreißt es eventuell. Da dann aber die Geburt verhältnismäßig schnell zu Ende geht, so wird mit dem nachstürzenden Fruchtwasser ein gut Teil des angesammelten Sekretes mit samt den darin befindlichen Mikroorganismen herausgeschwemmt werden. Bei langer Geburtsdauer kommen die Verletzungen natürlich auch zustande, nur daß jetzt die in den vorderen Abschnitten der Scheide befindlichen Bakterien gegen den Muttermund vordringen können und Zeit haben, in die Wunden hineinzugelangen, sich dort zu entwickeln und weiter vorzudringen. Darin liegt die Gefahr der protrahierten Geburt, und das erklärt mir das Zustandekommen der Infektion auch in diesen Fällen. Auch für die untersuchten Fälle sind diese Hinweise insofern von Wichtigkeit, als sie ohne weiteres die Erklärung abgeben, weshalb zunehmend mit der Dauer der Geburt nach der Untersuchung die Infektionsgefahr steigt.

Die praktische Folgerung dessen, was ich eben auseinandergesetzt habe, besteht darin, daß man Kreißende nur dann untersuchen soll, wenn es zwingend notwendig ist, dann, daß die Untersuchung möglichst schnell beendet sein soll, damit der untersuchende Finger nicht unnötig lange in der Scheide bleibt, und schließlich daß man die Untersuchung so schonend wie irgend möglich vornimmt, am besten mit dem Gummihandschuh, und auch dann noch sorgfältig darauf achtet, ja nicht Verletzungen an irgend einer Stelle zu machen. Daß Verletzungen eine sehr wichtige Rolle bei dem Ausbruch von Kindbettfieber spielen, lehrt ganz offensichtlich die wesentlich schlechtere Prognose des Wochenbetts nach Vornahme geburtshilflicher Operationen, speziell der Zange, beim hochstehenden Kopf, und zumal wenn diese Operation erst begonnen, dann aber nicht zu Ende geführt werden konnte, wo dann die Frau längere Zeit liegen mußte, bis sie schließlich entbunden wurde. Kaum je verläuft in diesen Fällen das Wochenbett normal. Auch die Fälle gehören hieher, bei denen die Geburtsdauer sich ungewöhnlich lange hinzog. Auffallend oft beobachten

wir bei diesen den Ausbruch einer Infektion, es kommt zur Zersetzung des Fruchtwassers und im weiteren Verlauf zu Puerperalfieber. Außerordentlich lehrreich und das Gesagte bestätigend sind nach der Richtung hin die Angaben von *Lehmann* aus der Breslauer Hebammenlehranstalt, der über die Prognose des Wochenbettes von 59 Fällen Mitteilungen machte, bei denen das Fruchtwasser zersetzt war. Nur zwei Fälle von diesen verliefen im Wochenbett ganz fieberfrei, während fünf Frauen, bei denen die von anderer Seite begonnene entbindende Operation nicht beendet werden konnte, starben.

Praktisch wichtig, namentlich mit Rücksicht auf die eventuelle Verhütung des Kindbettfiebers, scheint es mir zu sein, darauf hinzuweisen, daß man Schwangere kurz vor Einsetzen der Geburt, also Kreißende nicht baden läßt. Bei Erstgebärenden ist ja freilich nicht allzuviel dagegen einzuwenden, daß diese bei Beginn der ersten Wehen ein Reinigungsbad nehmen; bei Mehrgebärenden wirkt es aber direkt schädlich und ist daher zu unterlassen. Hier klafft die Vulva und größere Abschnitte der Scheide, zumal bei vorhandenem Descensus, treten nicht selten zutage; auch die Portio pflegt dann tiefer zu stehen. Aus alledem ergibt sich die naheliegende Möglichkeit, ja, man kann richtiger sagen „Sicherheit", daß beim Baden das verunreinigte Wasser in die Scheide und weit auch hinauf bis zur Portio gelangen kann. Von diesem Gesichtspunkt aus werden zum Beispiel in meiner Klinik Mehrgebärende in der letzten Zeit vor der Geburt überhaupt nicht mehr gebadet, sondern an Stelle des Bades tritt die Brause, unter der die in der Wanne stehende Frau gereinigt wird.

In der Praxis soll man sich es zur Pflicht machen, überall da, wo auch nur die geringste Regelwidrigkeit im Verlauf der Geburt vorgekommen ist, besondere Aufmerksamkeit darauf zu legen, daß nach der Ausstoßung der Nachgeburt der Uterus dauernd gut kontrahiert erhalten wird. Denn wir müssen unbedingt daran festhalten, daß die Resorption infektiösen Materials und die Propagation einer möglichen Infektion durch einen gleichmäßig fest zusammengezogenen Uterus wesentlich erschwert wird. Ist die Gebärmutter schlaff, so werden die Blutcoagula und das bei der Gerinnung des Blutes frei werdende Serum, die beide einen außerordentlich guten Nährboden für Bakterien geben, nur ungenügend entfernt. Die fest zusammengezogene Gebärmutter dagegen verhindert die Bildung von Blutgerinnseln im Cavum uteri, da alles Blut herausgepreßt wird. Aber auch der Abschluß der Gefäße (Lymph- und Blutbahnen) erfolgt bei gut zusammengezogenem Uterus eher und besser als bei schlaff bleibender Uterusmuskulatur.

Wenn ich sagte, daß überall da, wo die Möglichkeit einer puerperalen Infektion in Frage kommt, auf die Zusammenziehung der Gebärmutter ein Augenmerk zu lenken sei, so gehören dahin auch die Fälle, bei denen die Geburt sich lange hingezogen hatte, speziell natürlich solche, bei den irgend eine entbindende Operation erforderlich wurde.

Wie man sich gegenüber retinierten Eihäuten zu verhalten hat, ist eine Frage, die noch nicht zu einer definitiven und allgemein gleichmäßigen Beantwortung geführt hat. Aber im allgemeinen geht doch jetzt die Tendenz dahin, daß es nicht richtig ist, ihretwegen allein uterine Manipulationen vorzunehmen, weil die Erfahrung gelehrt hat, und es existieren darüber ganz ausgezeichnete und sorgfältig registrierte Beobachtungen,

daß die einfache Retention der Eihäute eine schwere puerperale Infektion kaum jemals hervorrufen wird. Ragen die Eihäute bis vor die Vulva, so wird man sie mit einer geeigneten, d. h. breit fassenden Zange unter langsamem Drehen derselben entfernen. Mehr zu tun ist aber, wie ich glaube, nicht ratsam, da die Gefahr des uterinen Eingriffes größer ist als die des Abwartens der spontanen Ausstoßung der Eihäute. Beschleunigt wird dieser Prozeß entschieden durch reichliche Ergotingabén, zunächst intramuskulär, dann per os. Anders ist es natürlich, wenn Placentargewebe zurückgeblieben ist; dieses muß, und darin sind sich alle Geburtshelfer einig, möglichst frühzeitig, und dann, weil am sichersten, digital entfernt werden. Während nämlich die Ausstoßung der Eihäute ganz von selbst mit der Rückbildung der Decidua und der dadurch eintretenden Reinigung der Innenfläche des Uterus und der zunehmenden Verkleinerung dessselben bis zum 5. oder 6. Tage erfolgt, ist dies für die Retention von Placentarstücken nicht zutreffend. Ganz ausnahmslos ist in diesen Fällen mit dem Ausbruch puerperaler Infektion, eventuell auch von starken Blutungen zu rechnen. Die früher so hoch bewerteten Scheiden- respektive Uterusspülungen haben an Bedeutung in den letzten Jahren wesentlich abgenommen; entschieden größer als ihr Nutzen ist die Gefahr der Keimverschleppung. Und so darf es denn nicht weiter wundern, daß die Statistiken der Kliniken, an denen bei der Geburt auf Scheiden- respektive Uterusspülungen völlig verzichtet wird, durchaus nicht schlechter, sondern eher besser sind als diejenigen, bei denen nach dem alten Regime verfahren wird. Wird aber bei der Kreißenden eine Scheidenspülung vorgenommen, so dürfte die *Ahlfeld*sche Technik der vorsichtigen Irrigation unter Vermeidung von Druck und sonstigen äußeren Insulten der Scheide zu befolgen sein.

Die schweren puerperalen Infektionen setzen gewöhnlich schon sehr bald nach der erfolgten Entbindung ein, oft am selben Tage, oder am nächsten. Geht die Temperatur in die Höhe, wird gleichzeitig der Puls frequent, die Atmung beschleunigt, so sind das alles Symptome, die auf eine stattgehabte, und zwar schwere Infektion hindeuten. Der Ausfluß kann um die Zeit schon übelriechend sein, braucht es aber noch nicht, so daß dieses Phänomen nicht unbedingt zur Diagnose der puerperalen Sepsis gehört. Außerordentlich wichtig ist es, die Differentialdiagnose zwischen der puerperalen Sepsis und der puerperalen Endometritis möglichst früh zu stellen, weil die Beurteilung in dem ersten Stadium, wo man bei Sepsis noch helfen könnte, sich ausschließlich in den Händen des praktischen Arztes befindet.

Bei der puerperalen Endometritis pflegt der Temperaturanstieg später einzutreten, Puls und Atmung beteiligen sich aber nicht in der Weise, daß eine entsprechende Beschleunigung wie bei der puerperalen Sepsis beobachtet wird. Auch das Allgemeinbefinden ist dementsprechend bei der puerperalen Endometritis günstiger. Druckempfindlichkeit des Uterus fehlt bei Sepsis fast regelmäßig, ist bei Endometritis puerperalis dagegen öfter vorhanden.

Es liegt mir natürlich fern, auf Grund dieser entworfenen Skizze die Behauptung aufzustellen, daß man in jedem einzelnen Fall scharf die Grenze ziehen kann, ob es sich um lokal begrenzte Endometritis handelt, oder um eine in der Entstehung begriffene allgemeine septische Infektion. Besondere Aufmerksamkeit ist meines Erachtens auf die Atmung zu verwenden, die

überall da, wo eine schwere Infektion sich abspielt, beschleunigt zu sein pflegt, und so ein Phänomen bietet, das oft genug in sonst zweifelhaften Fällen zu einer richtigen Beurteilung des Falles führt.

Für die Behandlung, so weit sie nicht chirurgisch sein soll, würde zunächst ein wesentlicher Unterschied, ob das eine oder das andere vorliegt, nicht vorhanden sein. Denn so sehr man auch früher der aktiven intrauterinen Behandlung der puerperalen Infektion durch Spülungen, Curettagen und so weiter huldigte, hat doch die zunehmende Erfahrung gelehrt, daß alle diese uterinen Eingriffe, so weit sie darauf gerichtet sind, die in der Uterushöhle vorhandenen Keime entweder durch chemische Ätzung zu töten, oder durch Curettage des Endometriums herauszubefördern, sich, wie man jetzt wohl mit Sicherheit sagen kann, als schädigend erwiesen haben. Kein Desinfiziens wird in der kurzen Zeit, während der es aus den verschiedensten Gründen überhaupt nur einwirken kann, die Keime, die in den Nischen und Falten der Innenfläche des Uterus liegen, abtöten können. Je stärker das Desinfiziens, um so gefährlicher auch seine Wirkung auf das Gewebe; denn wir haben es ja nicht nur mit Streptokokken, Staphylokokken oder sonstigen Mikroorganismen zu tun, sondern wir dürfen nicht vergessen, daß das Endometrium lebendes Gewebe ist, welches durch die konzentrierteren momentan und sicher keimtötenden Desinfektionsmittel in seiner Vitalität stark geschädigt wird. Gewöhnlich bilden sich danach nekrotische Schorfe, unter deren Schutz Residuen der Bakterien oder solche, die schon tiefer vorgedrungen waren, unter den günstigsten Lebensbedingungen weiter wuchern können und so gerade das hervorrufen, was wir verhüten respektive heilen wollten — das Kindbettfieber! Wenn also für die frischen Fälle am ersten respektive zweiten Tage nach der Entbindung diese sogenannte desinfizierende Spülung der Uterushöhle sich gewöhnlich als direkt schädigend erweist, läßt sich für die Curettagebehandlung des erkrankten Endometriums in späteren Tagen des Wochenbettes genau das gleiche sagen. Wenn nämlich überhaupt eine Heilungstendenz vorhanden ist, so ist dieselbe durch die Bildung einer Granulationszone zur Abgrenzung und Lokalisierung der Infektion bereits erfolgt. Das Zustandekommen dieses Schutzwalles bildet allein schon einen entscheidenden Heilungsvorgang, welcher bis zu einem gewissen Grade ein weiteres Vordringen der Bakterien verhindert. Würde man hier die Curettage auch noch so vorsichtig machen, so würden wir doch die natürlichen Schutzkräfte des Körpers respektive des Uterus zerstören und, da wir die Bakterien mechanisch doch nicht herausbefördern können, jetzt erst recht die Entzündung respektive Infektion propagieren. Denn nach der Curettage sind so und so viele Lymphbahnen wieder eröffnet, an welchen entlang die Infektion jetzt sicher fortschreiten wird.

Alle diese Überlegungen haben mich veranlaßt, überall da, wo eine Infektion entsprechend dem oben Gesagten zu befürchten ist, sofort die Drainage des Uterus zu machen. Und zwar hat sich mir dafür als bestes Mittel die Tampondrainage analog der bekannten *Dresmann*schen Drainage sehr bewährt. Es wird ein entsprechend gebogenes, ausreichend weites Glasrohr mit zahlreichen Seitenöffnungen und abgerundetem oberen Ende (um gleichzeitig Verletzungen beim Einschieben zu vermeiden) in die Uterushöhle hineingeführt; daß das Glasrohr nicht zu weit in die Uterushöhle hineinrutschen kann, verhindert der breit überragende Rand

am unteren Ende. In dieses Glasrohr hinein wird vorsichtig ein Gazestreifen geführt, der mit Chinin-Alkohol (0·5 Chinin. mur. auf 50 cm^3 50% Alkohol) getränkt ist. Vor dem Hinausgleiten aus dem Uterus schützt ein einfacher Scheidentampon, der vor die Mündung des Drains gelegt wird. Der Zweck dieser Drainage ist lediglich der, daß das Uterussekret sofort abgeleitet und aus der Uterushöhle entfernt wird. Der Chinin-Alkoholgehalt der in den Drain eingeführten Gazestreifen hat nur den Zweck, bis zu einem gewissen Grade (als Ausdruck der Chininwirkung!) Wehen anzuregen und eine weitere Zersetzung des angesammelten Sekretes zu inhibieren. Dazu reicht die desinfizierende Kraft des Chinin-Alkohols vollkommen aus, wie man sich jederzeit leicht experimentell überzeugen kann, wenn man zum Beispiel einige Tropfen der angegebenen Chinin-Alkohollösung zu mit Streptokokken geimpfter Nährbouillon setzt; erst nach einigen Tagen oder auch gar nicht entwickelt sich die Kultur.

In anderen Fällen, wo der Uterus schlaff ist und Infektionsgefahr besteht, ist natürlich auf eine gute Dauerkontraktion des Uterus großes Gewicht zu legen. Ergotin genügt dazu nicht immer, und so verwende ich dann in diesen Fällen gern die Tamponade des Uterus mit Binden, die mit Chinin-Alkohol getränkt, dann aber sofort wieder kräftig ausgedrückt worden waren, so daß die Binde sich nur eben noch feucht anfühlt. Tamponiert man in dieser Weise den Uterus, ich lege keinen Wert darauf, daß das Cavum uteri besonders fest ausgestopft wird, so wird man sich bald von der vorteilhaften Wirkung einer solchen Tamponade überzeugen können, indem nämlich das Chinin — dieses ist es im wesentlichen — kräftige Kontraktionen des Uterus hervorruft. — Das Sekret wird von dem Gazestreifen aufgesogen; nach 12 Stunden muß der Gazestreifen wieder entfernt, und wenn derselbe übelriechend war, die Tamponade in analoger Weise wiederholt werden. Bei reichlicher Sekretion ist die Drainage jedoch vorzuziehen. Die Weiterbehandlung drainierter Fälle vollzieht sich in der Weise, daß das Glasdrain liegen bleibt und nur der darin enthaltene Docht entfernt und durch einen neuen ebenso präparierten Gazestreifen ersetzt wird.

Oft werden in der Praxis Fehler nach der Richtung hin begangen, daß man puerperale Infektionen da diagnostiziert, wo in Wirklichkeit keine besteht; daraus ergibt sich bei lokaler Behandlung die Gefahr einer artefiziellen Infektion des bis dahin nicht infiziert gewesenen Endometriums.

Aus diesem Grunde halte ich es für wichtig, den Praktiker darauf hinzuweisen, daß die Beschaffenheit des Uterus im Wochenbett gewisse wichtige Schlüsse für die Beurteilung des Krankheitsbildes gestattet. Ein Uterus, der gut zurückgebildet ist und bei dem etwa am fünften Tage der innere Muttermund gut geschlossen ist, pflegt gewöhnlich als Infektionsherd nicht in Frage zu kommen, denn in der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle erleidet die Rückbildung des Uterus bei bestehender puerperaler Infektion eine auffallende Verzögerung, die sich aus der auffallenden Größe des Uterus unschwer erkennen läßt. Und weiter findet man in diesen Fällen oft, daß ohne jeden abnormen Inhalt der Uterushöhle — der ja ausreichende Erklärung bieten würde — der Cervicalkanal bequem für einen, auch zwei Finger durchgängig ist.

Fieberhafte Erkrankungen im Wochenbett, die verhältnismäßig oft eine puerperale Infektion vortäuschen, gibt es mancherlei. Zunächst spielt

nach der Richtung hin die Angina eine wichtige Rolle, weiter Cystitiden und aufsteigende oder überhaupt Entzündungen des Nierenbeckens.

Bei flüchtiger Untersuchung wird wegen der Druckempfindlichkeit der Blase bei Cystitis, die oft genug vorhanden ist, häufig Metritis diagnostiziert, oder wenn der Sitz der Druckempfindlichkeit mehr seitlich angenommen wird, eine Parametritis. Oft genug werden Adnexentzündung, Pyelitis und Appendicitis im Wochenbett durcheinander geworfen.

Neben der lokalen Behandlung der puerperalen Infektion im Rahmen dessen, wie ich sie eben geschildert habe, darf die allgemeine Behandlung nicht unberücksichtigt bleiben; das beste Mittel und das wichtigste, dem Ansturm der Infektion Herr zu werden, bietet der Organismus selbst: je kräftiger er ist, um so eher wird er sich mit derselben abfinden können. Kräftige und zweckentsprechende Ernährung ist also eine wichtige Forderung. Früher glaubte man, daß dem Alkohol eine spezifisch zu nennende Bedeutung in der Behandlung des Kindbettfiebers zuzuerkennen sei. Wie in vielen Dingen, so hat sich auch hier durch zunehmende Erfahrung unser Urteil geändert, und die Zahl derjenigen Kliniker dürfte eine geringe sein, die zurzeit noch dem Massenkonsum von Alkohol bei fiebernden Kranken, speziell Wöchnerinnen, eine Rolle zusprechen. Sahne, zuckerhaltige Flüssigkeiten, überhaupt reichliche Flüssigkeitszufuhr dürfte allgemein bevorzugt werden, und zwar auch im Hinblick darauf, durch eine möglichste Durchschwemmung des Körpers mit Flüssigkeit nicht nur die Nierentätigkeit zur Steigerung der Diurese anzuregen, sondern nicht zuletzt auch auf diese Weise die Toxine zu verdünnen, ihre Giftwirkung zu reduzieren und ihre Ausscheidung auf natürlichem Wege aus dem Körper durch den Urin zu beschleunigen.

Die spezifische Behandlung des Kindbettfiebers in dem Sinne, daß man durch geeignete Sera den Bakterien (meist also den Streptokokken) die Möglichkeit zu ihrer weiteren Vermehrung oder Entfaltung ihre Giftwirkung entzieht, haben sich, so weit ein Urteil heute überhaupt zu sprechen ist, nicht bewährt, obgleich die Zahl der verschiedenen Sera, die auch die allerverschiedensten Gesichtspunkte berücksichtigen, eine sehr große ist. Es ist deshalb auch schwer, ein sicheres Urteil über den Erfolg dieser Behandlung abzugeben, weil der Verlauf anscheinend schwerer puerperaler Infektion an sich und ohne jedwede Therapie oft überraschende Beobachtungen zeitigt, indem gelegentlich ganz plötzlich das Fieber schwindet und Heilung eintritt. Trifft derartiges mit der Injektion von Serum zusammen, so wird die Entscheidung schwer und vor allem nicht objektiv beweisend sein. Einzelne mit Serum angeblich erfolgreich behandelte Fälle von Puerperalfieber beweisen ohne ausführliche Wiedergabe des bakteriologischen Befundes für den Wert des Serums nichts. Ein zuverlässiges Urteil ist nur dann möglich, wenn ganze Serien von Kindbettfieberfällen unter fortlaufender bakteriologischer Kontrolle systematisch mit Serum behandelt sind und die hiermit erreichten Resultate denjenigen ohne Serum gegenübergestellt werden. Die auf diese Weise aber erhobenen Befunde haben ergeben, daß ein überzeugender Heileffekt aus der Serumbehandlung bislang wenigstens noch nicht zu konstatieren ist.

Besonders bemerkenswert ist, daß auch prophylaktisch, also sicher rechtzeitig verabfolgte Seruminjektionen, in ausreichenden Mengen angewandt, den späteren Ausbruch des Kindbettfiebers nicht verhüten konnten.

Aus demselben Grunde ist es auch schwierig, ein abschließendes Urteil über die Kollargolbehandlung, die von *Credé* inauguriert wurde, zu geben, wenngleich nicht in Abrede gestellt werden soll, daß namentlich die letzten Publikationen aus der *Credé*schen Klinik von *Seidel* viel bestechendes für den Wert der Kollargolklysmata haben. Weitere Erfahrungen und Prüfungen, die sich genau an die *Seidel-Credé*schen Vorschriften zu halten haben, werden Klärung in dieser wichtigen therapeutischen Frage bringen. Meine eigenen Erfahrungen auf dem Gebiete der Kollargolbehandlung bei puerperaler Infektion sind keine günstigen; überzeugende Erfolge habe ich bisher nicht gesehen.

Während so die Resultate der lokalen und allgemeinen Behandlung des Puerperalfiebers wenig zuverlässige genannt zu werden verdienen, scheint es, als ob wir hier durch zielbewußtes chirurgisches Vorgehen bessere Erfolge erzielen werden. In einem Vortrage, gehalten in der gynäkologischen Sektion der Naturforscherversammlung in Köln, war ich in der Lage, über drei Fälle von schwerster puerperaler Sepsis berichten zu können, die durch frühzeitige Uterusexstirpation geheilt werden konnten. In allen drei Fällen ließen sich nach der Exstirpation des Uterus in der Wand desselben Streptokokken und Abszesse nachweisen, als Zeichen einer wirklich schweren fortschreitenden puerperalen Infektion.

Wie die Entfernung des puerperal-septischen Uterus vorzunehmen ist, ob vaginal oder abdominal, wird weitere Erfahrung ergeben; a priori dürfte die vaginale Uterusexstirpation deswegen berufener erscheinen, weil hierbei wohl sicherer das infektiöse Uterussekret von der Bauchhöhle fernzuhalten ist und weil außerdem die an sich schwerkranke Patientin nicht dem ungleich größeren Trauma der abdominalen Köliotomie ausgesetzt wird.

Die Wundverhältnisse dürften bei beiden Operationen (vaginal wie abdominal) die gleichen sein. Bei kleineren Uteri (Sepsis nach Abort oder Frühgeburt) ist wegen der schnelleren Ausführung die vaginale Operation vorzuziehen; bei frisch puerperalen, zumal unmittelbar nach der Geburt eines ausgetragenen Kindes aber ist wohl zu überlegen, ob man die Operation als abdominale Totalexstirpation nicht schneller und unter geringerem Blutverlust ausführen kann. Allerdings würde man dann wohl zweckmäßig die Uterushöhle vorher mit Formalingaze ausstopfen und die Muttermundslippen von der Scheide her durch Naht schließen, damit Uterussekret bei der Operation sich nicht in die Bauchhöhle entleeren kann.

Für jeden, der sich mit der pathologischen Anatomie der schweren puerperalen Infektion beschäftigt hat, liegt es auf der Hand, daß die Uterusexstirpation nur für Sepsis in Frage kommen und nur dann Erfolg haben kann, wenn die Operation frühzeitig genug vorgenommen wird, ehe eine allgemeine Überschwemmung der Blut- und Lymphbahnen mit den Bakterien und ihren Giften erfolgt ist, ehe diese sich metastatisch angesiedelt haben. Zu spät ausgeführt, kann die Operation keinen Erfolg haben; so lehren zum Überfluß die Mißerfolge, die diejenigen Operateure gesammelt haben, welche sich zu spät zu dem Eingriff erst entschlossen.

Die Indikationsstellung für die Operation ist deshalb auch schwierig, weil man sich naturgemäß nur schwer entschließen wird, einer Frau in ihren besten Jahren den Uterus zu exstirpieren. Wird die Operation allgemein ausgeführt, so ist nicht in Abrede zu stellen, daß bei der Unsicherheit, die menschlichen Dingen überhaupt anhaftet, gelegentlich einmal eine

Uterusexstirpation zu viel gemacht wird, wo auch ohne Operation Heilung eingetreten wäre. Demgegenüber stehen aber die Fälle, wobei mit zutreffender Indikationsstellung die Frau operiert wurde und dem Leben erhalten werden konnte, wo sie sonst sicher verloren gewesen wäre.

Es wird, wie gesagt, die Entscheidung, soll operiert werden oder nicht, zum größten Teil abhängig zu machen sein von der klinischen Erfahrung des einzelnen. Und wenn sich jemand ernsthaft mit diesen Dingen beschäftigt, so ist zu verlangen, daß durch genaue bakteriologische und bakterioskopische Untersuchung des herausgeschnittenen Präparates in jedem einzelnen Fall festgelegt wird, wie weit die Infektion schon vorgeschritten war; in dem Resultat derartig wissenschaftlicher Forschung liegt die Rechtfertigung für den Operateur und gleichzeitig die Möglichkeit, unsere Kenntnisse in der Diagnose resp. der Prognose des Kindbettfiebers, speziell natürlich der puerperalen Sepsis an der Hand der gefundenen Veränderungen im Uterus weiter auszubauen.

Für die puerperale Pyämie liegen die Dinge insofern anders, als hier die Exstirpation des Uterus überhaupt nicht in Frage kommen kann, denn hierbei treten die Infektionserreger, oft ohne die geringste Veränderung im Uterus selbst zu erzeugen, in die Blutbahn, speziell in die Venen hinein; dort bilden sich die infektiösen Thromben, von denen unkontrollierbar weiter die puerperale Pyämie immer wieder aufs neue aufflackert. Hierbei kommt alles darauf an, den Zeitpunkt zu bestimmen, wann die Operation indiziert ist, rechtzeitig die Thrombenbildung zu erkennen und durch Abschluß der Gefäße die weitere Ausbreitung der puerperalen Pyämie zu inhibieren. Ich halte es für ein sehr großes Verdienst von *Bumm*, der, fußend auf ausgedehnten klinischen Erfahrungen, die Indikation für den Zeitpunkt der Operation genau fixieren konnte, wann dieselbe mit Aussicht auf Erfolg vorzunehmen sei. Es ist das der Fall, wenn es gelingt, neben dem Uterus die thrombosierten Venen zu fühlen, nicht früher und nicht später; es muß eine genaue Abgrenzung der thrombosierten Venen möglich sein, ehe man an die Operation herangehen darf.

Ein erschwerender Umstand für die Operation, namentlich hinsichtlich des Erfolges derselben ist es, wenn um das thrombosierte Gefäß herum ein Exsudat vorhanden ist. Die Erfahrung hat gelehrt, daß diese Exsudate so gut wie regelmäßig infektiös sind, in der Weise, daß sie den Erreger der vorliegenden puerperalen Infektion, meist also Streptokokken, enthalten. Würde man in einem solchen Falle mit ausgedehntem Exsudat transperitoneal operieren, so würde sich notwendig eine fortschreitende Infektion, namentlich auch des Peritoneums daran anschließen und rasch zum Tode führen. Es ist also wichtig, bei der geplanten Operation besonders auf diese Komplikation der Exsudatbildung zu achten und lieber, wie *Trendelenburg* es empfiehlt, extraperitoneal zu operieren, indem man dabei so vorgeht, daß man von dem entsprechend angelegten Flankenschnitt aus hinter dem Peritoneum an das infiltrierte Gewebe heranzukommen sucht, die Gefäße freilegt und die notwendige Unterbindung vornimmt. Es wäre auf diese Weise auch der Weg gegeben, bei eventuell vorhandener Eiterung unter Vermeidung der Bauchhöhle dem Eiter Abfluß zu verschaffen, auch bei bestehender Exsudatbildung bequem nach außen zu drainieren.

Es liegt auf der Hand, daß diese Operation technisch schwerer und hinsichtlich der Orientierung komplizierter sein muß als die von *Bumm* bevorzugte und inaugurierte transperitoneale. Bei ihm gestaltet sich die Operation wesentlich einfacher und übersichtlicher und ist vor allem auch sehr viel schneller zu beenden, was für die Prognose des einzelnen Falles, wo es sich doch immer um schwere Infektion handelt, von größter Bedeutung ist. Wegen der besseren Übersichtlichkeit lassen sich die Gefäße bequem freilegen und jeder nennenswerte Blutverlust vermeiden, was auch wieder für die exakte Durchführung der Operation und somit auch für den Erfolg von Bedeutung ist.

Im einzelnen gestaltet sich die Technik von *Bumm*, die anatomisch ausführlich durch die ausgezeichneten *Kownatzky*schen Untersuchungen über den Verlauf der Beckenvenen begründet wird, folgendermaßen: Nach Eröffnung der Bauchhöhle in der Mittellinie werden unter Spaltung des Ligamentum latum die Spermatikalgefäße freigelegt und unterbunden. Ist kein Exsudat vorhanden, so ist es zweckmäßig, die thrombosierten Abschnitte zu exzidieren und die Gefäßstümpfe nachher mit dem Thermokauter zu verschorfen. Es bildet dann der Schorf einen guten Abschluß und verhindert den Eintritt etwa noch vorhandener Streptokokken in die Gefäße. Besteht neben der Thrombose der Spermatikalvenen auch eine solche der Uterusvenen, so steht dem nichts entgegen, auch die Vena iliaca communis zu unterbinden, da die peripherwärts gelegenen Anastomosen den Kreislauf des venösen Blutes genügend aufrecht erhalten werden und somit gefährliche Komplikationen im Bereich der unteren Extremität nicht eintreten können. Doppelseitig, und zwar in derselben Sitzung, aber einen derartig radikalen Eingriff vorzunehmen, ist aus anatomischen Gründen nicht zweckmäßig, da dazu die vorhandenen Anastomosen theoretisch wenigstens nicht ausreichen. Aus diesem Grunde ist auch die Prognose einer doppelseitigen Venenthrombose von vornherein wesentlich ungünstiger. Die beiden Hypogastricae und Venae spermaticae könnten gleichzeitig unterbunden werden, allein der Erfolg würde aus anatomischen Gründen nicht immer ein absolut sicherer sein. Stellen sich so der gleichzeitigen radikalen Operation, das heißt der Unterbindung der beiden Venae iliacae erhebliche Bedenken entgegen, so könnte man doch eventuell versuchen, zeitlich getrennt die Operation auszuführen, sobald nämlich die Anastomosenbildung nach dem ersten Eingriff sich auf der einen Seite ausgebildet hat, aber zu einem abschließenden Urteil hierüber sind wir mangels ausreichender Erfahrung noch nicht gekommen.

Es ist heute wohl nicht mehr in Abrede zu stellen, daß die Venenunterbindung für die Behandlung der puerperalen Pyämie nicht nur als eine berechtigte Operation zu bezeichnen ist, sondern sogar in geeigneten Fällen die einzige, die eventuell uns die Möglichkeit gibt, ein sonst sicher dem Tode verfallendes Leben zu retten. Für den einzelnen wird es natürlich schwierig sein, sich zu der Indikationsstellung zur Operation zu entschließen, da zunächst noch die Mortalität auch der Operation eine ziemlich hohe ist. Und zwar beträgt dieselbe nach dem jetzt vorliegenden Material etwa 60%, demgegenüber stehen dann Publikationen aus den verschiedensten Kliniken mit geringerer Mortalität bei konservativer Behandlung der puerperalen Pyämie, die somit zunächst den Wert der Operation überhaupt als illusorisch erscheinen lassen könnten; allein man muß hierbei

berücksichtigen, daß die Pyämien nicht alle einen gleichmäßigen Verlauf nehmen, sondern daß es hierbei, wie überall, schwere und verhältnismäßig leichte Fälle gibt, und daß diejenigen, die zur Operation kommen, von vornherein die allerschwersten Formen derselben vorstellen; denn, wenn, wie gesagt, schon der Entschluß zur Operation ein schwerer ist, so wird man den Eingriff dann am ehesten noch vornehmen, wenn nach menschlichem Ermessen jede Hoffnung auf die Erhaltnng des Lebens ausgeschlossen ist.

Im Lichte dieser Betrachtung gewinnen die 60% Mortalität dann aber eine ganz andere Bedeutung. Auf der anderen Seite wäre es aber gleichfalls verkehrt, wollte man, um nur rechtzeitig mit der Operation zu kommen, den Eingriff sofort auf Grund eines oder einiger weniger Schüttelfröste ohne genauen bimanuellen Untersuchungsbefund vornehmen. Auch das wäre nicht richtig, da auf Grund dieser Indikationsstellung die Operation sicherlich oft genug in überflüssiger Weise ausgeführt werden würde und unzweifelhaft auch vorgenommen ist, den Wert der Operation dadurch diskreditierend.

Aus diesem Grunde ist es ein besonderes Verdienst von *Bumm*, ganz präzise Angaben über die Indikationsstellung für die Operation, nicht nur hinsichtlich ihrer Technik, sondern namentlich auch für den Zeitpunkt ihrer Ausführung gegeben zu haben. Und dieser Zeitpunkt ist gekommen, wenn wir die thrombosierten Venen eventuell unter Zuhilfenahme der Narkose zur Untersuchung neben dem Uterus fühlen können.

Weitere Erfahrungen auf diesem Gebiete werden uns darüber zu belehren haben, wie auf Grund dieser strikten Indikationsstellung bei einem größeren Material die Prognose der Operation sich gestaltet. Der Wert der Statistik wird immer bis zu einem gewissen Grade ein relativer bleiben, um so mehr, wenn nicht gleiche Verhältnisse gegenüberstehen, nicht nach einem einheitlichen Gesichtspunkte das gewonnene Material verwertet wird. Nur die Fälle können zum Vergleich herangezogen werden, denen ganz bestimmte anatomische, bakteriologische und klinische Befunde zugrunde liegen, nur so läßt sich über den Wert und die Berechtigung dieser neuen Therapie ein Urteil abgeben.

Wir sind also in den letzten Jahren in bezug auf die Ätiologie, Prognose, Diagnose und Therapie der schweren puerperalen Infektion um ein bedeutendes weiter gekommen. Neue Gesichtspunkte haben sich ergeben, nach denen wir weiter arbeiten können, aber am Ende in der Erkenntnis dieser Dinge sind wir noch nicht. Einen jeden anzuregen, nach bestem Vermögen beizutragen zur Verminderung der Mortalität an Kindbettfieber mag der ideale Zweck dieses Aufsatzes sein.

---

21. VORLESUNG.

Die neueren Fortschritte auf dem Gebiete der Syphilidologie.

Von

P. Linser,

Tübingen.

Meine Herren! Die Lehre von der Syphilis hat in den letzten paar Jahren solch wesentliche Fortschritte in theoretischer wie praktischer Richtung gemacht, daß Ihnen ein kurzer Überblick über das bis jetzt Gewonnene nicht unwillkommen sein wird.

Schon seit 40 Jahren waren die führenden Geister unter den Syphilidologen zu der Überzeugung gelangt, daß die Syphilis auf ein Contagium vivum, auf einen Mikroorganismus zurückzuführen sei. Noch viel mehr wurde dies die allgemeine Anschauung, als *Neisser* 1879 den Erreger der Gonorrhöe, *Ducrey-Krefting* zehn Jahre später den Streptobacillus als den Urheber des weichen Schankers entdeckt hatte. Aber umsonst bemühten sich Hunderte von Forschern lange Jahre, auch den Erreger der Syphilis ans Licht zu ziehen. Was bei allen anderen Infektionskrankheiten den Anstoß zu neuer fruchtbringender Arbeit gegeben hatte, das wollte hier immer und immer nicht gelingen.

Kein Wunder, wenn man hier nach und nach auf einen toten Punkt angelangt, wenn bis vor wenigen Jahren der wissenschaftliche Fortschritt in der Lehre von der Syphilis fast nur in einer intensiveren Bearbeitung des schon Erreichten, in einer Vertiefung unseres Wissens, hauptsächlich auf pathologisch-anatomischem Gebiet, bestand. Eine entschiedene Änderung konnte nur auf dem Wege experimenteller Forschung liegen.

Wohl hatte es auch hier nicht an Versuchen gefehlt. Ich meine nicht die zahlreichen Übertragungsversuche am Menschen, die um die Mitte des vorigen Jahrhunderts die Trennung der drei venerischen Krankheiten, des Trippers, des weichen Schankers und der Syphilis, ermöglicht hatten. Man hatte später immer wieder da und dort versucht, syphilitische Produkte auf Tiere zu übertragen. Die Erfolge waren nur stets so gering und vieldeutig, daß sie alsbald wieder aufgegeben wurden und ohne dauernden Wert blieben.

Da wurden wir in den letzten Jahren in kurzer Aufeinanderfolge durch drei hochwichtige Entdeckungen überrascht, welche das Bild mit einem Schlage umwandelten und unser Wissen über die Syphilis plötzlich in ungeahnter Weise erweiterten. Diese drei Entdeckungen waren:

1. die experimentelle Übertragung der Syphilis auf Tiere durch *Metschnikoff* und *Roux*,

2. die Entdeckung des Syphiliserregers, der Spirochaeta pallida, durch *Schaudinn* und *Hoffmann*, und

3. die Serodiagnose der Syphilis durch *Wassermann, Neisser* und *Bruck*.

Über den letzten Punkt werden Sie von berufenerer Seite hören; mir liegt es ob, zu Ihnen über die beiden ersten zu sprechen.

Metschnikoff und *Roux* teilten im Jahre 1903 mit, daß bei Schimpansen die Impfung mit syphilitischem Material so gut wie immer lokale, meist auch allgemeine Erscheinungen hervorbringe. Dieselben seien den beim Menschen beobachteten so ähnlich, daß man an einer Identität kaum zweifeln könne. Auch bei niederen Affenarten erhielten beide Forscher ähnliche Impfungsresultate, wenn dieselben auch weniger regelmäßig eintraten. Außerdem gelang es *Metschnikoff* und *Roux*, von diesen so erzeugten Syphilisprodukten beim Affen weitere Übertragungen der Syphilis zu erzielen. Dies gab den Anstoß zu einer intensiv einsetzenden Tätigkeit: *Metschnikoff* und seine Mitarbeiter am Institut *Pasteur, Finger* und *Landsteiner* in Wien sowie besonders *A. Neisser,* zuerst in Breslau, später in Batavia, mit einer dankenswerten Subvention der deutschen Reichsregierung.

Die Opferfreudigkeit und Begeisterung, mit der sich besonders *A. Neisser* ganz in den Dienst der Wissenschaft stellte, verdient unser aller Bewunderung und Dankbarkeit.

Diese Versuche waren dadurch besonders erschwert, daß die Affen, besonders die höheren (Schimpansen, Gibbons, Orangutans), auf die es vor allem ankam, weil die klinischen Erscheinungen der Syphilis bei ihnen am meisten mit denen beim Menschen übereinstimmten, so sehr schwer in der Gefangenschaft zu halten sind. Ihre Sterblichkeit ist eine enorme, auch in ihrem heimatlichen Klima, auf Java.

Übereinstimmend ergab sich aus diesen Versuchen, daß höhere und niedere Affen mit Syphilis infiziert werden können; höhere sind empfänglicher, können von verschiedenen Körperstellen aus infiziert werden und zeigen meist auch allgemeine Erscheinungen. Bei niederen haftet die Impfung nur, wenn reichlich syphilitisches Material tief in die Haut der Augenbrauen- oder Genitalgegend eingebracht wird. Sichere allgemeine Erscheinungen sind bei ihnen nur ausnahmsweise beobachtet worden.

Der Verlauf der Infektion bei Affen ist gewöhnlich folgender:

Nach Abheilung der bei der Impfung gesetzten Verletzung treten meist im Verlauf von 3—6 Wochen Knötchen an der Impfstelle auf, die bald oberflächlich erodieren und später ein mehr oder weniger ausgedehntes Geschwür bilden. Dieses heilt in der Regel nach einigen Wochen spontan ab. Damit ist bei den niederen Affen der Verlauf der Syphilis äußerlich

für gewöhnlich abgeschlossen. Daß aber auch hier eine allgemeine Infektion nicht ausbleibt, konnte *Neisser* nachweisen, indem er durch Übertragung von Knochenmark-, Hoden- oder Milzgewebe solcher Affen auf andere von neuem Syphilis erzeugen konnte.

Bei den höheren Affen, besonders Schimpansen, kommt es etwa 8—10 Wochen nach der Impfung zu Exanthemen makulöser, papulöser Art an der Haut und den Schleimhäuten.

Wie Sie sich denken können, meine Herren, ist das Experimentieren mit Affen nicht bloß wegen der großen Mortalität derselben in der Gefangenschaft, sondern auch wegen der Schwierigkeit und Gefährlichkeit ihrer Behandlung nach der Infektion und nicht zum wenigsten durch die große Kostspieligkeit ihrer Beschaffung sehr erschwert.

Sie werden daher verstehen, daß man eben immer wieder nach einer Möglichkeit suchte, die alten guten Versuchstiere, Kaninchen, Hunde etc. für Infektionsversuche für Syphilis zu gewinnen. Man erinnerte sich plötzlich wieder der Versuche von *Hänsell*, der schon vor 25 Jahren durch Injektion von Material aus verschiedenen Stadien menschlicher Syphilis in die vordere Augenkammer bei Kaninchen Iritis und Keratitis erzeugt hatte. Diese Versuche wurden jetzt in ausgedehntem Maße wiederholt. In vielen Fällen gelang es, dieselben Erscheinungen beim Kaninchen zu erzeugen und mit Erfolg weiter zu impfen. Ja, man hat sogar einzelne Beobachtungen von zweifellos generalisierter Syphilis beim Kaninchen gemacht. Wenn diese Infektionsmöglichkeit des Kaninchens mit Syphilis erst genauer bekannt und durch verbesserte Technik im Erfolg sicherer sein wird, dann ist damit natürlich für die weitere Erforschung der Syphilis wie auch besonders für praktisch diagnostische Zwecke ein wertvoller Fortschritt gewonnen.

Kurz nach der erwähnten Entdeckung von *Metschnikoff* und *Roux* trat *Schaudinn*, der leider schon so bald verstorbene, verdienstvolle Protozoenforscher, in Gemeinschaft mit *E. Hoffmann* mit der Entdeckung des längst gesuchten Syphiliserregers hervor.

Das Rätsel, warum der Mikroorganismus sich so lange den Augen entziehen konnte, lag in dessen enormer Kleinheit, in seiner äußerst zarten Form und in seiner schweren Färbbarkeit. Man kann sich nicht wundern, daß erst die geschulten Augen eines *Schaudinn* imstande waren, dieses Gebilde festzuhalten. Durch unermüdliche Arbeit sicherten beide, *Schaudinn* und *Hoffmann*, bald diese Entdeckung, indem sie in rasch aufeinander folgenden Arbeiten das konstante Vorkommen der Spirochaeta pallida in den Produkten der Syphilis nachwiesen. Die Nachricht fand in kürzester Zeit von allen Seiten Bestätigung, so skeptisch man sie auch anfangs aufgenommen hatte. Hatte man doch angebliche Syphiliserreger schon in Menge kennen gelernt. Bis vor kurzem hatte uns noch jedes Jahr fast mit einem neuen angeblichen Syphiliserreger bekannt gemacht.

Auch die Syphilisspirochaete hatte gleich nach ihrer Entdeckung einen heftigen Kampf mit einem solchen Pseudokonkurrenten auszufechten. Aber eben diese Kampfstellung, in die sich ihre Entdecker und Anhänger gleich von Anfang gedrängt sahen, trug nicht zum wenigsten dazu bei, daß die neue Entdeckung schon nach kurzer Zeit sich so wohl fundiert und

ausgearbeitet zeigen konnte. Heute ist die Spirochaeta pallida von allen Seiten als der Erreger der Syphilis anerkannt.

Schaudinn sah die Spirochaeta zum ersten Male im frischen Gewebssaft einer exzidierten Papel. Es gelang ihm dann bald, dieselbe auch im Ausstrichpräparat mit Giemsalösung (Eosin-Azurfarbe) sichtbar zu machen. Und nun stellten *Schaudinn* und *Hoffmann* die Anwesenheit der Spirochaete in Papeln und Primäraffekten, auch wenn sie noch ganz geschlossen waren, im Punktionssaft vor typischen Bubonen und später auch in dem durch Punktion der Milz gewonnenen Blute fest. Seitdem hat man sie in so ziemlich allen Arten von Syphiliden der sekundären Periode, im Blute, im Liquor cerebrospinalis, im Urin gefunden, außerdem in den Produkten der tertiären Periode.

Auch im Plazentarblut und fast in allen Organen hereditärsyphilitischer Früchte hat man zum Teil ungeheure Mengen von Spirochaeten nachweisen können.

Mit diesen Befunden beim Menschen stimmen die der experimentellen Syphilis bei Tieren überein. Die Spirochaete konnte auch hier in den verschiedensten Organen festgestellt werden.

Eine sehr wertvolle Ergänzung erfuhren diese Arbeiten durch die Färbung der Spirochaeta pallida mittelst Silberimprägnierung, eine Methode, die, dem Verfahren zur Darstellung von Nervenfibrillen nachgebildet, zuerst von *Bertarelli* und *Volpino* angegeben und später von *Levaditi* vervollkommt wurde.

Zum Nachweise der Spirochaeta pallida bedient man sich am besten entweder der Untersuchung in frischem Zustande oder in gefärbtem Präparat.

Die richtige Entnahme des Materials ist dabei von größter Bedeutung: man nimmt am besten dazu das Reizserum von Primäraffekten oder Papeln, das nach äußerlicher Reinigung hervorquillt, wenn man dieselben mit einer Platinöse reibt. Von geschlossenen Primäraffekten entfernt man mit dem Skalpell vorsichtig die Hornschicht, wobei jede Blutung möglichst zu vermeiden ist; Drüsen werden punktiert.

Von sonstigen Effloreszenzen nimmt man am besten Teile der Randschichten. Enthält das Untersuchungsmaterial nicht genügend Flüssigkeit, so fügte man etwas physiologische Kochsalzlösung zu. Ein guter Apochromat mit starken Kompensationsocularen ist für diese Untersuchung unerläßlich; ebenso intensive Beleuchtung, am besten mit künstlichem Licht (Auerlicht, Nernstlampe) und womöglich ein Dunkelfeldbeleuchtungsapparat. Der Untersuchung im hängenden Tropfen ist ein einfaches Deckglaspräparat vorzuziehen.

Beim Ausstrichpräparat ist vor allem auf dünne Schichtung zu sehen. Man kann die entweder nur lufttrocken gewordenen oder in absolutem Alkohol fixierten Präparate ohne weiteres färben. Am besten mit Giemsalösung. Die im Handel (Grübler-Leipzig) erhältliche Stammlösung wird (ein Tropfen auf 1 cm^3) mit destilliertem Wasser verdünnt. Auf Reinheit, namentlich absolute Säurefreiheit des Wassers ist besonders zu achten. Die Präparate werden in dieser verdünnten Lösung, entweder bei Zimmer-

temperatur bis 24 Stunden gefärbt oder rasch, indem man die reichlich, 3—4mal, frisch mit Farbe überschichteten Objektträger über der Flamme bis zur Dampfentwicklung erwärmt.

Zur Imprägnierung der Spirochaeta pallida im Schnitt ist die sogenannte *Levaditi*-Methode am meisten zu empfehlen, indem die möglichst dünnen, in 10%igem Formol fixierten, später in Alkohol gehärteten Präparate 3—5 Tage im Brutschrank mit ca. 2% Argentum nitricum-Lösung behandelt werden. Kurzes Auswaschen in destilliertem Wasser und Reduktion bei Zimmertemperatur in

Acid. pyrogall.	*4·0*
Formol.	*4·0*
Aqu. dest.	*100·0*

folgt. Dann Auswaschen in destilliertem Wasser, Entwässern in Alkohol und Einbetten in Paraffin oder Celloidin.

Im frischen Präparate zeigt sich die lebende Spirochaeta pallida als ein äußerst zartes Gebilde mit geringem Lichtbrechungsvermögen, das sie weit schwerer wahrnehmbar macht als die übrigen Spirochaetenarten. Unter diesen gibt die von *Schaudinn* gleichzeitig entdeckte Spirochaeta refringens durch ihr meist gleichzeitiges Vorkommen und ihre Ähnlichkeit mit der Spirochaeta pallida leicht zur Verwechslung Anlaß. Die Unterscheidung ermöglicht die plumpere Form der Spirochaeta refringens ihre schwächeren, unregelmäßigeren, weniger zahlreichen Windungen und ihre mehr bläuliche Farbe im Giemsapräparat. Die Spirochaeta pallida findet man am besten, wenn man die im Präparat verhandenen, roten Blutkörperchen genau absucht. Sie scheint sich gerne an solche anzuhängen. Sie ist etwa $^1/_4$ μ dick und besitzt zahlreiche, sehr regelmäßige, enge und steile Windungen. Die letzteren sind in der Mitte am höchsten und nehmen nach den beiden Enden zu ab; die Enden laufen spitz aus. Ihre Länge schwankt in ziemlich erheblichen Grenzen.

Man sieht Spirochaeten mit nur wenigen, andrerseits solche mit 20 und mehr Windungen. Ihre Ortsbewegung vollzieht sie durch Drehung um die Längsachse und pendelnde Beugungen. Im luftdicht abgeschlossenen Präparat kann sie bei Körpertemperatur wochenlang beweglich bleiben. Nicht selten sieht man mehrere Spirochaeten geißelförmig von einem Punkte ausgehen. Selbst zopfförmige Konglomerate kommen vor. Dies, sowie namentlich der häufige Befund von Y-förmig sich teilenden Spirochaeten weist mit Wahrscheinlichkeit auf die Vermehrung derselben durch Längsteilung hin.

Auch im gefärbten Ausstrichpräparat tritt die Regelmäßigkeit und Steilheit der Windungen und die Feinheit der Form hervor. Bei Giemsafärbung erhält die Spirochaeta pallida einen ausgesprochen rosa Farbenton, während die sonstigen Spirochaeten, besonders die wahrscheinlich nur als Schmarotzer zu betrachtende Spirochaeta refringens, wie erwähnt, gewöhnlich mehr bläulichrot erscheinen. An den Enden der Syphilisspirochaeta kann man am besten mittelst der *Löffler*schen Geißelfärbung 1—2 dünne Endfäden darstellen.

Meine Herren, Sie sehen, daß die Darstellung, das Auffinden, die sichere Diagnose der Spirochaeta pallida eine recht gute mikroskopische Ausrüstung, reichlich Zeit und Geduld und auch Übung erfordert. Wer die feinen Gebilde noch nicht gesehen hat, wird auch in einem spirochaetenreichen, tadellos gefärbten Präparat einige Mühe haben, die Spirochaeta pallida aufzufinden. Man kann deshalb ruhig sagen, daß die Diagnose der Syphilis mittelst des Spirochaetennachweises gegenwärtig noch weit davon entfernt ist, Gemeingut der praktischen Ärzte zu werden. Selbst der beschäftigte Spezialist wird darauf in den meisten Fällen verzichten müssen.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von manifester Syphilis ist der Spirochaetennachweis ja auch überflüssig, weil die Erscheinungen an und für sich charakteristisch genug sind. Bei den klinisch unsicheren Fällen, zu denen das tertiäre Stadium wohl das größte Kontingent stellt, kommen aus gleich zu erwähnenden Gründen nur die Produkte des sekundären und primären Stadiums zur Spirochaetenuntersuchung in Betracht. Auch bei diesen läßt eine genaue allgemeine Untersuchung der Haut (Leukoderme) und Schleimhäute häufig schon klinisch so viele Verdachtsmomente sammeln, daß die Diagnose auch so möglich ist.

In den nicht ganz seltenen Fällen von sekundärer Lues endlich, wo man ein ganz verwaschenes, undeutliches Exanthem trifft ohne weitere Anhaltspunkte, kann man sich mit Vorteil zur Sicherung der Diagnose der Reaktion auf Injektion von Hydrarg. salicyl., unserem gebräuchlichsten therapeutischen Injektionsmittel, bedienen. Recht häufig ruft eine solche Injektion am folgenden Tage ein lebhaftes allgemeines Aufflammen des Exanthems hervor.

Die Biologie der Syphilisspirochaete ist noch recht wenig geklärt, abgesehen von den oben erwähnten Feststellungen. Wir wissen noch nicht einmal, ob sie, wie *Schaudinn* wollte, zu den Protozoen gehört oder zu den Bakterien. Auch ihre Züchtung steht noch aus. Bisher ist dies mit keinem Nährboden, weder unter aëroben noch anaëroben Bedingungen möglich gewesen. Nur eine gewisse Anreicherung scheint einige Male in Collodiumsäckchen, die in die Bauchhöhle von Versuchstieren eingebracht wurden, erfolgt zu sein. Damit fehlt allerdings der Schlußstein in der Beweisführung zugunsten der ätiologischen Bedeutung der Spirochaeta pallida. Allein sie befindet sich dabei in guter Gesellschaft: sehen wir doch bei der Lepra, dem Rekurrensfieber, der Malaria und anderen ganz den gleichen Defekt, ohne daß jemand heutzutage noch ernstlich an der Urheberrolle ihrer Mikroorganismen zweifeln würde.

Die anatomischen Untersuchungen von Produkten der verschiedenen Perioden hauptsächlich mittelst der Silberimprägnierungsmethode haben bereits die Lagerung und Anordnung der Spirochaeta pallida im Gewebe feststellen lassen. Auffallend ist die Verschiedenheit in der Menge der Spirochaeten in ganz homologen Produkten. Beim Primäraffekt findet man sie in den epithelialen Schichten gewöhnlich nur in geringer Zahl. Dagegen liegen sie in den obersten Cutisschichten oft in großer Menge in den Gewebsspalten und in den Wandungen, ab und zu auch im Lumen der Venen und besonders der Lymphgefäße. In letzteren

kann man auch anatomisch das Weiterwandern der Spirochaeten verfolgen, während in den Blutbahnen, vor allem in den Arterien nur selten Spirochaeten nachzuweisen sind. Auch in den sensiblen Hautnerven, in deren peripheren wie zentralen Schichten kann man häufig Spirochaeten finden, ein Befund, der wohl nicht ohne Zusammenhang mit der Indolenz der syphilitischen Effloreszenzen ist.

In den nässenden Papeln der Anal- und Genitalgegend trifft man in der Regel die größten Spirochaetenmengen an bei erworbener Syphilis. Hier scheinen sie viel mehr nach der freien Oberfläche hinzustreben. Man sieht sie hier in Menge in den erweiterten Spalten zwischen den Epithelzellen. In den sonstigen Erscheinungen der sekundären Periode, in Roseolen, Papeln, Pusteln etc. hat man die Spirochaete wieder meist in der Umgebung und in den Wandungen der Lymph- und Blutgefäße gefunden. Bei der malignen Lues hat man Spirochaeten in der Regel nur, solange die Pusteln und Papeln nicht ulceriert sind. Die Schwere der Hauterscheinungen dabei hat ihren Grund also nicht in der Quantität der Spirochaeten.

Auch in den tertiären Formen ist die Zahl der Spirochaeten recht gering. Immerhin hat man sie doch so häufig dort nachweisen können, daß ein Zweifel an der ursächlichen Bedeutung der Spirochaeten auch für diese Produkte und damit auch an deren Infektionsfähigkeit nicht begründet ist.

In den inneren Organen Erwachsener hat man die Syphilisspirochaete bisher nur in wenigen Fällen nachzuweisen vermocht, in Lebergummen, bei Orchitis luetica, Aortitis-Heller, bei Lues cerebralis und in den Nebennieren. Dagegen findet man sie in ungeahnten Mengen und in so ziemlich allen Geweben und Sekreten bei congenitaler Lues. Auch in Placenten und Nabelschnüren ist sie nicht selten aufgefunden worden. Die Hauptmengen scheinen in der Regel die Leber, Nebennieren, Hoden und Ovarien zu beherbergen.

Die Behandlung mit Quecksilber hat nach den bisherigen Beobachtungen keine sehr ins Auge fallende direkte Einwirkung auf die Spirochäten; jedenfalls sind sie noch lange nach dem Verschwinden der klinischen Erscheinungen nachweisbar.

Diese anatomischen Befunde bestätigen in der Hauptsache die bisherigen Anschauungen über die Infektionswege der Syphilis: Von der Eintrittspforte, dem Primäreffekte aus, wandert die Spirochaeta pallida auf dem Lymphwege hauptsächlich weiter und ruft so zuerst die primären Drüsenschwellungen hervor. Das Weiterdringen der Syphilis von hier aus, die Generalisierung muß jedenfalls vornehmlich auf dem Wege der Blutbahnen erfolgen. Abgesehen von den schon erwähnten Befunden in Primäraffekten, wo man im Lumen von Blutgefäßen Spirochaeten antraf, gelang es bereits mit dem Blut von Patienten, die in der 6. Woche nach der Infektion standen, positive Impfungen bei Affen zu erzielen. *Neisser* vermochte sogar nachzuweisen, daß schon 14 Tage nach der Infektion aus den inneren Organen bei Affen die Syphilis weitergeimpft werden konnte.

Damit ist die wichtige Rolle der Blutwege für die Ausbreitung der Syphilis erwiesen. Dies ist nicht bloß von theoretischer, sondern auch von

eminent praktischer Bedeutung namentlich für unser therapeutisches Vorgehen gegenüber einer eben beginnenden Syphilis.

Sie wissen, daß von verschiedenen Seiten schon immer der Versuch einer operativen Beseitigung des Primäraffektes angeraten wurde, wenn derselbe noch im Anfangsstadium sich befindet und an leicht zu exstirpierender Stelle sitzt. Vor allem darf auch noch keine nennenswerte Schwellung der regionären Lymphdrüsen vorliegen. Dieses radikale Vorgehen, durch Excision oder durch Kauterisation die Syphilis im Entstehen zu beseitigen, ist an verschieden Orten in nicht wenigen Fällen versucht worden. Die spätere Beobachtung schien dies auch in zahlreichen Fällen zu stützen; denn die sekundären Erscheinungen blieben zum Teil völlig aus. Leider ist dies, wie Sie wissen, kein sicherer Beweis für den positiven Erfolg der Operation; denn wie leicht werden rasch vorübergehende Exantheme übersehen! Ist doch auch eine Generalisierung der Syphilis ohne Auftreten von sekundären Erscheinungen kaum zu leugnen.

Aber nicht bloß von dem Gesichtspunkt der radikalen Unterdrückung der Syphilis ist die operative Beseitigung des Primäraffektes empfohlen worden. Man hat dasselbe Vorgehen gerade neuerdings auch empfohlen, weil man damit die Hauptquelle der Infektion beseitigen und einen milderen Verlauf der Infektion herbeiführen zu können glaubte. Leider ist auch diese Anschauung bisher weder durch die Praxis gestützt worden, noch hat es den Anschein, als könnten wir dafür mit unseren heutigen Mitteln objektive Beweise gewinnen.

Prognosen bei Infektionskrankheiten besonders im Beginn zu stellen, ist ja eine Kunst, die der Arzt in der Regel mit fortschreitender Erfahrung immer vorsichtiger und seltener übt. Bei der Syphilis übt man sie wohl am besten gar nicht aus. Denn die Erfahrung lehrt, daß die klinischen Erscheinungen in den allermeisten Fällen keine Handhabe bieten, auf einen mehr oder weniger günstigen weiteren Verlauf der Syphilis zu schließen. Die Schwere des Falles richtet sich bei der Syphilis bekanntlich weniger nach den Erscheinungen an der Haut als nach denen in inneren Organen. Und da zeigt die tägliche Erfahrung fast ein alternierendes Verhalten zwischen den Erscheinungen an der Haut und denen an inneren Organen. Dies geht ja schon aus der Tatsache hervor, daß ein Teil der erfahrensten Kenner der Tabes lange Zeit den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Lues völlig verkannt hatten. Jedenfalls finden wir bei der weitaus größten Mehrzahl unserer Patienten mit Syphilis der inneren Organe oder mit den sogenannten metasyphilitischen Erkrankungen (Paralyse, Tabes) weder objektiv noch anamnestisch erhebliche Hautsyphilide. Den meisten blieb die syphilitische Infektion mangels solcher völlig unbekannt oder hielten sie sich, weil vor vielen Jahren nur ein kleines Ulcus oder eine rasch vorübergehende Roseola aufgetreten war, für längst geheilt.

Man kann deshalb aus dem Fehlen oder der Geringfügigkeit von sekundären Erscheinungen an Haut und Schleimhäuten ebensowenig eine günstige Prognose für den Verlauf der Syphilis stellen, wie etwa die schweren, ulcerösen Syphilide, die bei Lues maligua schon im Frühstadium sich einstellen, einen Schluß auf ähnliche Prozesse in den inneren Organen

zulassen. Die mikroskopischen Untersuchungen bei maligner Lues haben auffallenderweise nicht etwa einen großen Reichtum an Spirochäten in den Hautgeschwüren ergeben. Im Gegenteil, man findet sogar nur selten Spirochäten darin. Die Schwere der klinischen Erscheinungen in solchen Fällen ist daher einstweilen am besten durch die Annahme einer besonderen Idiosynkrasie gegen das syphilitische Virus zu erklären, da auch für die Supponierung einer besonderen Virulenzsteigerung der Mikroorganismen jede Unterlage fehlt.

Es ist allerdings versucht worden, diese Erscheinungen auf dem Wege einer gewissen Immunitätswirkung verständlich zu machen. Die Geschichte der Syphilis lehrt, daß die Krankheit bei ihrem ersten seuchenartigen Auftreten in Europa vor zirka 400 Jahren einen äußerst schweren Verlauf nahm. Dies hat sich seitdem jedenfalls im allgemeinen wesentlich gebessert und man folgerte nun daraus, daß im Laufe der Zeit bei der überwiegenden Mehrzahl der Europäer auf dem Wege der Vererbung eine erhöhte Widerstandsfähigkeit, eine gewisse Immunität gegenüber der Syphilis entstanden sei, die eben bei den Fällen von Lues maligna fehle. Gestützt wird diese Annahme anscheinend durch die Erfahrung von Kollegen, die den Verlauf der Syphilis bei Eingeborenen in Amerika, bei den Indianern beobachten konnten. Bei diesen Völkern, von denen wir die Krankheit höchstwahrscheinlich überkommen haben, die also ihrem Einfluß schon viel länger unterstehen, bei diesen soll die Syphilis ganz besonders leicht verlaufen.

Leider steht diese Annahme mit der experimentell erwiesenen Tatsache in Widerspruch, daß eine Vererbung der Immunität gegen Infektionskrankheiten nicht vorkommt. Auch die passive, durch die Muttermilch oder im fötalen Leben auf das Kind übertragene Immunität führt jedenfalls nur ein rasch vorübergehendes Dasein.

Ebenso haben die zahlreichen Versuche, mittelst in Reihen fortgesetzter Syphilisimpfungen von Tier zu Tier eine Abschwächung der Virulenz der Spirochäten zu erzielen, bisher eher das Gegenteil, eine erhöhte Infektionsfähigkeit, erzielt. *Metschnikoff* glaubte auf dem Wege der Viruspassage durch niedere Affen hindurch eine Abschwächung der Virulenz und ein zu Immunisierungszwecken geeignetes Vaccin herstellen zu können. Leider sind seine Versuche nicht beweiskräftig genug. Die Parallelversuche anderer Autoren, besonders *Neissers*, entsprachen diesem Optimismus nicht. In gleicher Weise haben sich die überaus zahlreichen sonstigen Versuche, auf dem Wege der aktiven oder passiven Immunisierung bei Affen einen Erfolg in dieser Richtung zu erzielen, als vergeblich erwiesen.

Auch beim Menschen sind Versuche mit ähnlicher Tendenz angestellt worden: *Kraus* und *Spitzer* behandelten Kranke möglichst frühzeitig nach Sicherung der Diagnose „Primäraffekt“ mit Injektionen von zerriebenem Schankergewebe. In vielen Fällen sind danach angeblich die sekundären Erscheinungen ausgeblieben. Nachprüfungen von anderer Seite konnten auch diese Erfahrungen nicht bestättigen.

Damit ist leider die Hoffnung einstweilen zu begraben, daß man auf serotherapeutischem Wege der Syphilis beikomme.

Dagegen ist durch diese Versuche eine andere, damit in naher Berührung stehende Frage geklärt worden, die der Immunität bei Syphilis. Seit *Ricord* bestand ja das Dogma, daß die Syphilis nur einmal erworben werden könne und daß der daran Erkrankte wenigstens eine völlige, dauernde Immunität gegen Neuinfektion gewinne. Dieser Glaube hat sich als irrig herausgestellt sowohl in den Versuchen an Affen als in denen am Menschen. *Finger* und *Landsteiner* haben dies aufs unzweifelhafteste feststellen können durch ihre Versuche, mittelst exakter Technik bei Syphilitikern in den verschiedenen Stadien neues autochthones wie heterogenes Syphilisvirus zum Haften zu bringen. Schon beim Träger eines Primäraffektes entwickelt sich an der Stelle der Neuinfektion eine Impfpapel. Dieselbe zeigt aber keine vollkommene Übereinstimmung mit einem richtigen Primäraffekt: Schon ihre Inkubationszeit ist verkürzt; sie bleibt fast immer kleiner als der Primäraffekt und ulceriert nicht. Auch im sekundären Stadium kommt es an der Stelle der Neuinfektion in der Regel zu einem ähnlichen Effekt wie im primären Stadium. Allerdings kommen diese Papeln weniger regelmäßig und meist auch nur in geringer Größe zum Vorschein.

Besonders merkwürdig ist das Aussehen der Impfstelle bei Leuten im tertiären Stadium. Zuerst sieht man hier ein entzündliches Erythem; dieses verwandelt sich vom Zentrum aus in ein braunrotes Infiltrat, das in seiner weiteren Entwicklung eine unverkennbare Ähnlichkeit mit den bei dem betreffenden Patienten sonst noch vorhandenen ulcerösen, tuberösen Hauterscheinungen aufweist.

Von einer absoluten Immunität im Sinne *Ricords* kann demnach keine Rede mehr sein. Zweifellos kommt es aber zu einer relativen, offenbar vom Auftreten des Primäraffektes an wachsenden Immunität oder, um mit *Neisser* zu reden, zu einer Umstimmung der Gewebe, die vielleicht ebenso wieder langsam abklingt. Eine Neuinfektion ist nach Abheilung der Syphilis sicher möglich. Ob auch eine Superinfektion bei noch bestehender Syphilis, etwa im Spätstadium, erscheint mir vorerst noch unbewiesen und auch nicht sehr wahrscheinlich. Bei Affen ließ sich jedenfalls nie von neuem ein Primäraffekt erzielen, bevor die erste Infektion zur Ausheilung gekommen war.

Und dies, die Heilung einer syphilitischen Infektion beim Affen, erwies sich im Gegensatz zu unseren Erfahrungen beim Menschen als eine meist leicht und sicher zu lösende Aufgabe. Mit Quecksilber und Arsen gelang es in der Regel rasch, die Syphilis, auch im Latenzstadium, völlig auszuheilen. Als sicherer Beweis dafür diente die Möglichkeit, eine Neuinfektion zu erzielen, beziehungsweise da, wo dies nicht der Fall war, die Verimpfbarkeit der Syphilis aus den inneren Organen der betreffenden Tiere. Auch mit Jod und Chinin ließen sich gute therapeutische Resultate erzielen, wenn auch nicht so prompt und sicher wie mit Quecksilber und Arsen.

Darin liegt meines Erachtung eine große Beruhigung für den Praktiker, der unbefriedigt den oft recht wenig erfreulichen Resultaten der Quecksilberbehandlung bei der menschlichen Syphilis gegenübersteht. Wie häufig sieht man doch die Syphilis trotz sorgfältigster Behandlung

immer und immer wieder rezidivieren und zu einem unaufhaltsamen Ende führen! Oder man vermag weder mit Quecksilber noch Arsen noch Jod einen wesentlichen, dauernden Erfolg zu erzielen. Rühmen sich doch auch gewiß nicht ohne Grund die Anhänger rein physikalischer Behandlung der Syphilis ähnlicher Erfolge, ganz zu schweigen von den Anpreisungen der Kurpfuscher. Wie wenig sicher begründet war bisher doch tatsächlich unser therapeutisches Handeln!

Wir müssen es deshalb mit Freude begrüßen, daß hier ein fester Boden geschaffen wurde. Wir können jetzt den Beweis führen, daß die Syphilis mit unseren Mitteln geheilt werden kann und daß unsere Gegner, die Antimerkurialisten mit ihren Vorwürfen, wir erschweren den Verlauf der Syphilis nur durch Quecksilber„vergiftung“, den objektiven, wissenschaftlichen Boden verlassen. Eher das Gegenteil ist richtig: die Quecksilberbehandlung muß wieder viel energischer und kräftiger gehandhabt werden als in letzter Zeit. Früher ist dies zweifellos der Fall gewesen und man ist erst in den letzten Jahrzehnten wahrscheinlich nicht ohne Einwirkung von seiten der ins Publikum getragenen Antipathie gegen das Quecksilber zu einer zu milden, schwächlichen Dosierung gekommen.

Dies muß sich also ändern. Wir müssen wieder unsere Waffe kräftiger anwenden und können hoffen, so sicherer das Ziel, die Ausheilung der Infektion auch beim Menschen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu erreichen. Wir können dies um so eher, als in der *Wassermann*schen Serumuntersuchung eine objektive Methode gegeben zu sein scheint, mittelst deren wir unsere therapeutischen Erfolge kontrollieren können.

Unter den antiluetischen Mitteln steht, wie schon erwähnt, auch nach den experimentellen Erfahrungen bei der Affensyphilis das Quecksilber oben an. Bezüglich seiner Anwendung sucht man am besten eine lokale Wirkung mit der allgemeinen zu kombinieren, also bei den Syphiliden des sekundären Stadiums vor allem auf dem Wege der Einreibungskur, bei visceraler Lues durch gleichzeitige innerliche Hg-Therapie. Von den Inunktionskuren wissen wir ja, daß ein kleiner Teil des Quecksilbers in die Haut eindringt und daselbst wirksam sein kann, während die Hauptmasse zweifellos durch Inhalation allgemein wirkt. Im übrigen hat sich die sichere und energische Wirkung der Injektionstherapie bestätigt. Die innerliche Anwendung auch der neueren Quecksilberpräparate sollte bei manifester Lues nur im Falle der Unausführbarkeit einer Inunktions- oder Injektionskur in Betracht gezogen werden.

Das Arsen hat in letzter Zeit besonders in Form des Atoxyls und anderer organischer Arsenverbindungen Verwendung gefunden. Das Atoxyl selbst hat sich keine hervorragende Beliebtheit zu erringen gewußt. Man sah doch recht oft keinerlei therapeutischen Erfolg auch nach recht kräftigen Kuren. Außerdem sind eine Reihe von Fällen bekannt geworden, wo bei Atoxylkuren schwere Nebenwirkungen, Paresen, Amaurose, selbst Exitus letalis aufgetreten sind. Wirksamer scheinen die neueren Arsenpräparate, besonders das von *Ehrlich* eingeführte Arsacetin zu sein. Ob sie weniger giftig, ungefährlich in der Anwendung beim Menschen sind, ist leider auch fraglich. Auch hier ist die beste Wirkung von subcutanen Injektionen zu erwarten.

Was den Zeitpunkt der Behandlung und ihre Dauer anbetrifft, so ist in dem schon bisher innegehaltenen Grundsatz, möglichst bald nach Sicherung der Diagnose damit zu beginnen, natürlich keine Änderung eingetreten. Hinsichtlich der Dauer der Behandlung bestanden bisher bekanntlich unter den Fachleuten zwei Lager: Die einen wollten nur beim Auftreten von Erscheinungen behandelt wissen, die anderen führten die sogenannte chronisch intermittierende Therapie durch mit zirka sechs Kuren im Zeitraum von drei bis vier Jahren nach der Infektion, auch wenn nur einmal sich schwache Symptome gezeigt hatten.

Die Serodiagnose wird hier, wie zu hoffen ist, wohl eine bestimmte sichere Richtschnur abgeben. Man wird in Zukunft sich hierin nach dem Ausfall der Serumuntersuchung mit der Therapie richten und an Stelle der chronisch intermittierenden Kuren die wiederholten Serumuntersuchungen setzen müssen. Solange noch eine positive Reaktion sich ergibt, wird man immer wieder die Behandlung aufnehmen, bis die Reaktion dauernd negativ wird.

Für den Praktiker ergibt sich bei aller Anerkennung der großen Fortschritte, die uns die Entdeckung der Spirochaeta pallida und die Tierexperimente gebracht haben, jedenfalls die Lehre, daß die *Wassermann-Neisser-Bruck*sche Serumuntersuchungsmethode bezüglich Diagnose und Therapie der Syphilis am meisten den praktischen Bedürfnissen entspricht.

---

22. VORLESUNG.

Die Mineralquellen und ihre Beurteilung.

Von

H. Kionka.

Meine Herren! Die Verwendung von Mineralwässern zur Behandlung von Krankheiten ist uralt. War es doch ein äußerst naheliegender Gedanke, natürlich aus der Erde sprudelnde Quellen, die sich von anderen Quellen durch besonderen Geschmack oder Temperatur ihres Wassers oder auch durch den Gehalt an perlenden oder stark riechenden Gasen unterschieden, zum Zwecke der Heilung Kranken zum Trinken zu geben oder diese in ihrem Wasser baden zu lassen, ganz ebenso wie man die Säfte von allerhand Kräutern und Beeren, die man im Walde fand, als Heilmittel benutzte. Die Balneologie, die Lehre von den Mineralwässern und Bädern, ist daher ein von alters her besonders gepflegter Zweig der Medizin.

Nicht zu allen Zeiten war seine Wertschätzung eine gleich hohe. Während im Altertum, als das „Bad" überhaupt eine wesentliche Rolle als Reinigungs- und Stärkungsmittel im täglichen Leben spielte, auch die natürlichen Mineralquellen sehr geschätzt wurden, nahm ihre Verwendung im Mittelalter in demselben Maße ab, in dem sich die Menschen des Wassers immer mehr entwöhnten. Erst die Neuzeit beginnt in den Mineralwässern wieder wesentliche Heilfaktoren zu erblicken und deren Studium in bezug auf Zusammensetzung und Wirkung wieder lebhafter zu betreiben.

Und wie an alle Kurmittel, so stellt der Arzt auch an diese alten Heilfaktoren moderne Forderungen in bezug auf ihre Beschaffenheit. Er muß heutzutage von einem natürlichen Mineralwasser verlangen:

1. daß es (an der Quelle) keimfrei und
2. von einer völlig konstant bleibenden Zusammensetzung sei, welche genau den Angaben der von diesem Wasser mitgeteilten chemischen Analyse entspricht.

Der Besitzer der betreffenden Mineralquelle muß sich bemühen, diese Forderungen unbedingt zu erfüllen. Denn nur in der Sicherheit, daß ein natürliches Wasser frei von Keimen und stets von ganz bestimmter chemischer Zusammensetzung ist, liegt der Vorzug der natürlichen Mineralwässer gegenüber den künstlich hergestellten Ersatzprodukten. Bei letzteren ist naturgemäß eine absolute Keimfreiheit ausgeschlossen, und da es sich um Fabrikationserzeugnisse handelt, ist auch nicht die vollkommene Garantie

gegeben, daß wirklich die Zusammensetzung stets die gleiche ist. Erst kürzlich hat ja ein in der Presse vielfach erörterter Vergiftungsfall mit künstlichem Karlsbader Salz erwiesen, welcher Schaden durch an sich geringfügige — eben menschenmögliche — Verwechslungen bei der Herstellung solcher Erzeugnisse angerichtet werden kann.

Von größter Bedeutung für ein natürliches Mineralwasser ist es daher, daß es die oben genannten Forderungen der Keimfreiheit und absoluten Konstanz in der Zusammensetzung erfüllt. Die Quellenbesitzer beziehungsweise die Kurorte müssen mit aller Macht danach streben das zu erreichen. Nur dann ist die betreffende Mineralquelle berechtigt, von den Ärzten als brauchbares Heilmittel angesehen zu werden. An die Verwendung der Quelle ist aber die Existenz nicht nur des Besitzers derselben, sondern des ganzen Kurortes mit allen seinen Bewohnern geknüpft. Die Erhaltung und Verwendung der Mineralquellen ist daher von hoher nationalökonomischer Bedeutung.

Aber in noch viel höherem Maße sind in dieser Beziehung diese natürlichen Heilmittel zu bewerten. Das zeigt uns deutlich der von *Kauffmann** zusammengestellte volkswirtschaftliche Teil im „Deutschen Bäderbuch".

Daselbst sind die Zahlen der Besucher der deutschen Kur- und Badeorte (Quellenkurorte und Seebäder) in den Jahren 1903 bis 1905 zusammengestellt. Der jährliche Durchschnitt der Kurgäste betrug danach in den deutschen Quellenkurorten 615.379, in den Seebädern 353.434, in beiden Arten von Kurorten zusammen also 968.813.

An Mineralbädern werden nach dieser Zusammenstellung in den deutschen Quellenkurorten jährlich 3.597.065 abgegeben.

Von versandtem Mineralwasser aus deutschen Mineralquellen kommen jährlich 11.930.422 Gefäße Heilwasser und 99.268.195 Gefäße von Tafelwässern auf den Markt.

Aus diesen Zusammenstellungen kann man den jährlichen Umsatz im Deutschen Reiche berechnen, welcher durch das Vorhandensein und die Ausnutzung der natürlichen Mineralquellen hervorgerufen ist.

Nimmt man an, daß ein Kurgast für einen Kuraufenthalt einschließlich Reisekosten, Ärztehonorar, Bäder usw. in den Quellenkurorten 400 Mk., in den Nordseebädern 250 Mk., in den Ostseebädern 200 Mk. ausgibt, so berechnet sich aus den oben mitgeteilten Zahlen, daß im Jahre 1905 für den Besuch der Kurorte im Deutschen Reich 356.085.550 Mk. ausgegeben worden sind. Dazu kommen noch 3.761.865 Mk., welche in diesem Jahre für versandte Heilwässer (ausschließlich der Tafelwässer) bezahlt wurden. so daß für den Gebrauch der natürlichen Heilmittel im Jahre 1905 von Heilungsuchenden in Deutschland im ganzen 359.847.415 Mk. ausgegeben wurden.

Diese Zahlen reden eine deutliche Sprache. Sie zeigen zur Genüge, welch hohen volkswirtschaftlichen Wert die natürlichen Mineralquellen darstellen. Es ist daher die Pflicht nicht nur der direkt interessierten Besitzer solcher Heilquellen, dieselben zu erhalten und zu pflegen, sondern auch Pflicht des Staates, diese von der Natur gegebenen Schätze des Landes zu bewahren und nutzbar zu machen. Stellen doch alle natürlichen Mine-

* *H. Kauffmann,* Volkswirtschaftlicher Teil. Deutsches Bäderbuch, pag. CI.

ralquellen einen unveräußerlichen Besitz des Landes, einen bei richtiger Pflege unversiegbaren Teil des Nationalvermögens dar.

Die Erhaltung, Erforschung und Nutzbarmachung der Heilquellen muß daher eine unserer wichtigsten Aufgaben sein. Eine Mineralquelle zu erhalten, das heißt sie richtig zu erschließen und zu fassen, ist aber durchaus keine so einfache Aufgabe, wie mancher vielleicht glauben möchte. Diese Quellen zeigen sich nur zuweilen frei an der Erdoberfläche, in den meisten Fällen müssen sie durch Bohren oder Schürfen erst erschlossen werden. Nur in den seltensten Fällen fließt das Mineralwasser von selbst durch eigenen Druck oder als natürlicher Überlauf frei aus einer natürlichen Öffnung aus, so daß es direkt benutzt beziehungsweise in Gefäße gefüllt werden kann. Häufig wird es in Behältnissen gestaut oder in Kesselbrunnen gesammelt, aus denen es durch Schöpfen oder Pumpen herausgeholt wird. Dabei ist natürlich vielfach zu Verunreinigungen oder auch zu Infizierungen Gelegenheit geboten und deshalb wird diese früher allgemein angewandte Methode jetzt, so weit dies angeht, durch bessere Fassungen ersetzt. Vielfach hat man, um wenigstens das Hineinfallen von Staub oder anderen Unreinlichkeiten zu verhindern, diese früher offenen Brunnen oder Staubecken möglichst fest, zum Beispiel mit einer durch einen Gummiring aufgedichteten Glasplatte, gedeckt. Jedoch durch diese Maßnahme läßt sich nicht vollkommen ein Entweichen der Quellengase, die häufig ein therapeutisch sehr wertvoller Bestandteil der betreffenden Quelle sind, vermeiden, es findet auch beim Stehen des Mineralwassers in einem solchen Behälter mit großer Oberfläche stets eine Veränderung der Temperatur des Wassers statt.

Das Entweichen zum Beispiel von Kohlensäure bedingt eine vollkommene Verschiebung in der Zusammensetzung des Mineralwassers. Da sich in diesem wie in jeder niedrig konzentrierten Salzlösung die Salzmoleküle fast sämtlich in dissoziiertem Zustande befinden, so muß durch den Austritt freier Kohlensäure eine Umlagerung und damit ein Verlust an Hydrokarbonationen eintreten, was zum Ausfallen von nun nicht mehr im Gleichgewicht und damit in Lösung gehaltenen Kationen führen muß. Eisenoxydhydrat oder auch, je nach der Zusammensetzung des betreffenden Mineralwassers, Kalk- oder Magnesiumhydrate setzen sich in Flocken am Boden des Brunnens ab und können dort durch „Versinterung" zu einem Verschluß der Mineralwasser zuführenden Adern und damit zu einem allmählichen Versiegen der Quelle führen. Tritt das Ausfallen dieser Verbindungen erst nach dem Abfüllen des Mineralwassers in den Gefäßen ein, so wird das Wasser trübe oder durch Flocken verunreinigt. In vielen Fällen ist diese Veränderung, die durch die geschilderten Erscheinungen sichtbar wird, ohne Belang. So hat es bei einem alkalischen Wasser nichts auf sich, wenn da oder dort in den Flaschen auftretende gelbe Flöckchen anzeigen, daß von dem ursprünglich im Mineralwasser enthaltenen Eisen ein weniges verloren gegangen ist. Auf den therapeutischen Effekt bleibt das ohne Einfluß. Andrerseits wird es aber sicherlich als Übelstand empfunden werden, wenn Tafelwässer in den Flaschen nachträglich das Auftreten einer Trübung zeigen.

Auch die Beschaffenheit der Wandungen eines solchen Mineralwasserbrunnens ist von großer Wichtigkeit. Die Wände dieses Behälters müssen natürlich vollkommen dicht sein, damit nicht Mineralwasser durch Undich-

tigkeiten verloren gehen, andrerseits aber auch kein Süßwasser (Grundwasser, Oberflächenwasser, atmosphärische Niederschläge) oder gar Verunreinigungen in den Brunnenschacht eindringen können. Besteht letzterer Verdacht oder zeigt sich eine fortschreitende Verminderung der Wassermenge, eine Abnahme der „Schüttung" des Brunnens, so ist unbedingt eine **Neufassung** notwendig.

Für derartige Arbeiten kommen zwei Methoden der Ausführung in Frage: das **Schürfen** und das **Bohren**.

Ob man beim Aufsuchen und Neufassen einer Mineralquelle bohren oder schürfen soll, hängt von den betreffenden örtlichen Verhältnissen ab. Im allgemeinen dürften an Quellen, die ihrer Lage nach bereits bekannt sind, **Tiefbohrungen** nicht zweckmäßig sein. So wertvoll derartige Bohrungen auch sind, um Quellen aus größeren Tiefen emporzuholen oder um überhaupt neue Quellen an das Tageslicht zu bringen, so wenig geeignet müssen sie erscheinen, wenn es sich darum handelt, eine alte, schon längst bestehende Quelle, besonders wenn deren Ursprung nicht allzu tief gelegen ist, von schädlichen Ab- oder Zuflüssen zu sichern. Schwankungen in der Menge und Zusammensetzung des Wassers einer Mineralquelle sind ja mit großer Wahrscheinlichkeit auf Fehler oder Schäden in den bestehenden Fassungen zurückzuführen und derartige Schäden, also die Ursachen für die Schwächen der Quelle, bleiben auch bei einer zum Zwecke der Sanierung oder Vermehrung der Wassermenge vorgenommenen Tiefbohrung nach wie vor bestehen. Tief getriebene Bohrkanäle wirken ihrem Wesen nach nicht anders als vertikale Drainageröhren, die durch alle möglichen Gesteinsschichten hindurchgehen und dabei alle in diesen Schichten zusammensickernden Wässer: Mineralwässer und Süßwässer, zusammenleiten. Die verschiedenartigen Wässer standen aber in den verschiedenen Schichten unter ganz verschiedenen physikalischen und chemischen Einflüssen, die von der Zusammensetzung der diese Gesteinsschichten bildenden Mineralien, den Verhältnissen des hydrostatischen Druckes und unter Umständen auch von Gasdrucken abhängen. Alle diese Verhältnisse werden auf einmal verändert, wenn durch Eintreiben eines Bohrloches den Wässern und Gasen aus der Tiefe ein direkter Ausweg geschaffen wird. Jedenfalls bedingt eine solche Bohrung ganz neue Verhältnisse, deren Gestaltung man von vornherein nicht vollständig übersehen kann. Dabei ist es, wie oben auseinandergesetzt, immer noch möglich, daß die alten Schäden der Quelle trotzdem weiter bestehen bleiben. Schon manche alte Quelle ist durch eine unvorsichtig ausgeführte Bohrung nicht gebessert, sondern in Ertrag und Zusammensetzung schwer geschädigt worden. Man pflegt dann wohl zu sagen, die Quelle sei „überbohrt"!

Das Prinzip des „Schürfens" ist folgendes: In der nächsten Umgebung der Mineralquelle werden die Alluvial- und Diluvialschichten, soweit irgend möglich, abgetragen, bis die festen Felsschichten freigelegt sind. Zu diesem Zwecke wird eine große trichterförmige Öffnung gegraben, deren Seitenwände sorgfältig abgeböscht werden. Auf der Sohle dieses Trichters, die je nach der Lage der Quellen kreisförmig oder oval ist, werden in dem freigelegten festen Felsen oder, wenn dieser nicht zu erreichen war, auf fester Letteschicht oder sonst zur Fundamentierung geeigneten Schicht alle auftretenden Wasseradern und Quellen sorgfältig freigelegt. Unter diesen Wässerchen wird alsdann auf chemisch-analy-

tischem Wege jedes einzelne auf seine Beschaffenheit geprüft, und diejenigen, welche als Mineralwasser von genügender Konzentration und Beschaffenheit erkannt werden, werden sorgfältig gefaßt. Die Süßwasseradern und die zu wenig gehaltreichen Mineralwasseradern werden entweder durch eine wasserdichte Deckschicht unterdrückt oder, falls dieselben zu mächtig sind, besonders gefaßt, um von dem Mineralwasser weg abgeleitet zu werden. Die ganze freigelegte Felsoberfläche wird dann, um auch ein etwaiges späteres Auftreiben von Wasser in das Quellgebiet zu verhindern, nach sorgfältiger Reinigung mit einer festschließenden Schicht abgedeckt.

Sind nun auf diese Weise die einzelnen Zuflüsse einer Mineralquelle „erschlossen", so ist es die weitere Aufgabe, die Quelle in geeigneter Weise zu „fassen" und sie bis zur Erdoberfläche emporzuleiten. Dies geschieht in Röhren. Meist werden sofort am Boden des Erdtrichters die einzelnen gefaßten Quelladern durch Verbindungsröhren zu einem gemeinsamen Steigrohre vereinigt, das dann eventuell mit einem das gleichfalls gefaßte und vereinigte Süßwasser führenden Rohre zusammen nach oben geführt wird.

Für die Höhe, bis zu welcher das Mineralwasser in dem Steigrohre hinaufgeleitet werden soll, ist folgendes maßgebend: da es notwendig ist, um das Wasser ohne jeden Gasverlust und ohne es Veränderungen auszusetzen, möglichst direkt aus einem freiwilligen Überlauf in die Gefäße fließen zu lassen, so muß man suchen, diesen Überlauf so hoch anzubringen, daß man bequem darunter die Füllvorrichtungen oder die Entnahmestellen zum Trinken des Wassers anbringen kann. Dies ist bei sehr gasreichen Wässern häufig leicht zu erreichen, da diese von selbst freiwillig so hoch in der Steigröhre emporsprudeln, wie man es braucht. Meist liegen die Verhältnisse aber ungünstiger, und man muß künstlich den Wasserstand erhöhen. Dies geschieht am einfachsten durch Ansaugen des Wassers mittelst einer Pumpe. Diese Methode, die auch heute noch in den meisten Fällen geübt wird, ist jedoch wenig zweckmäßig. Denn, indem man das Wasser beim Ansaugen unter verminderten Druck setzt, bringt man einen Teil der in ihr gelösten Gase, namentlich Kohlensäure, zum Entweichen. Und wir haben oben gesehen, daß ein Entweichen von Kohlensäure eine völlige Veränderung in der Zusammensetzung eines solchen Mineralwassers zur Folge haben kann.

Zweckmäßiger ist es daher, zu versuchen, das Mineralwaser in dem Steigrohre dadurch zu einer größeren Höhe zu treiben, daß man das Niveau des Grundwasserspiegels in dem ganzen Quellgebiet hebt. Das läßt sich erreichen durch Abdichtungen nach der Umgebung, durch Einziehen von Staumauern u. s. w. Dadurch wird der hydrostatische Druck in diesem Gebiete vergrößert und alle darin befindlichen Wässer werden mit größerer Kraft nach oben getrieben. Am höchsten steigen die Mineralwässer, da sie infolge ihres Gasgehaltes die spezifisch leichteren sind. Hat man auch das in diesem Gebiete vorhandene Süßwasser in einem Steigrohre vereinigt, so kann man durch höhere oder weniger hohe Führung desselben die Höhe des Grundwasserspiegels direkt regulieren und dadurch (innerhalb gewisser Grenzen) auch den Überlauf des gefaßten Mineralwassers auf eine gewünschte Höhe bringen.

So kann man zielbewußt vorgehen, wenn man die Quellen ausreichend erschlossen hat. Aber vielfach ist man auf der Erdoberfläche

sehr wenig im Klaren über die eigentliche Lage der Mineralquellen. Bei recht vielen, besonders bei den Säuerlingen am Rhein, waren oft nur die Ausströmungen trockener Gase die wahrnehmbaren Anzeichen ihrer Existenz, und erst Bohrungen und Schürfungen mußten sie erschließen. Ebenso sind fast alle Kochsalzquellen Deutschlands durch Tiefbohrungen, die bis zu 700 *m* und mehr heruntergetrieben sind, zutage gefördert worden. All diesen verschiedenen Erscheinungs- und Erschließungsformen muß die Fassung einer Mineralquelle sich anpassen. Ebenso muß sie Rücksicht nehmen auf die Schüttungsmenge, die Art der Zusammensetzung und den Verwendungszweck, ob das Wasser nur zu Badezwecken dienen oder auch getrunken werden soll, ob es in letzterem Falle nur an Ort und Stelle zu Trinkkuren verwendet oder auch auf Gefäße gefüllt und versandt werden soll. Schon bei der Inangriffnahme der Fassung einer Mineralquelle ist demnach vielerlei zu bedenken; nach feststehenden Formeln läßt sich daher nicht arbeiten, in jedem einzelnen Falle sind neue Normen zu schaffen, nach denen der Quellentechniker vorgehen muß, um alle die verschiedenen oben genannten Faktoren genügend zu berücksichtigen. Am schwierigsten gestalten sich die Verhältnisse, wenn Neufassungen an alten Quellen ausgeführt werden müssen, die von ihren Umsiedlungen eng eingebaut sind und deren alte Fassungen den modernen Ansprüchen nicht mehr genügen. Derartige schwierige und auch außerordentlich kostspielige Fassungsbauten sind in den letzten Jahren ausgeführt worden in Ems, Karlsbad und ganz neuerdings in Bad Salzbrunn in Schlesien.

Verhältnismäßig einfach gestaltet sich die Nutzbarmachung der Akratothermen, deren Wässer meist in sehr großen Mengen frei zutage treten. Die größten und bekanntesten unter ihnen sind in Deutschland die Quellen von Wildbad, Schlangenbad, Badenweiler, die Trarbacher Felsenquelle, in Österreich die Quellen von Gastein, Teplitz und Johannisbad in Böhmen, in der Schweiz: Ragaz-Pfäfers. Für diese Quellen, die nur zu Badezwecken verwendet werden, genügt meist eine Erweiterung ihres Ausflusses, um die Einrichtungen für Auffassen der Wassermengen und Zuleitungen zu den Badehäusern anbringen zu können. Nur in Wildbad in Württemberg sind neben dem seit Jahrhunderten bekannten Hauptausbruch durch Bohrungen noch weitere Ausflüsse erschlossen, und ebenso war in Teplitz vor einigen Jahrzehnten eine Neuerschließung durch Bohrung notwendig, als infolge einer Katastrophe in einer benachbarten Kohlengrube der Grundwasserspiegel plötzlich sank und dadurch die vorhandenen Quellen sämtlich zum Versiegen gebracht wurden.

Die Fassungen derartiger Quellen sind ebenfalls verhältnismäßig einfach, desgleichen die Leitungen nach den Verbrauchsstellen, selbst wenn diese sehr lang sein müßten wie in Pfäfers, von wo das Wasser aus der engen, düsteren, der Sonne vollkommen verschlossenen Schlucht 4 *km* weit nach dem sonnigen Ragaz geführt wird, ohne daß es dadurch an Wärme viel verliert. Es spielen bei diesen Quellen eben Salze, die ausfallen, Gase, die entweichen könnten, keine Rolle, und die wesentlichsten Heilfaktoren dieser Quelle: die hohe Temperatur und wohl auch die Radioaktivität sind leicht zu erhalten.

Viel schwieriger liegen die Verhältnisse bei allen anderen Mineralquellen. Ist freies Kohlendioxyd, in größeren Mengen in dem Mineralwasser

enthalten, so wird dies versuchen, sich außerhalb der Fassung eigene Wege bahnen und damit auch dem Wasser; stark mineralisierte Wässer zersetzen chemisch ihre Leitungen, die Röhren, das Mauerwerk der Fassungen; andrerseits werden Tagwässer von oben nach unten neue Öffnungen erzwingen und hydrostatische Verhältnisse durch verschiedenartigen Druck Einfluß auf die Fassungen der Mineralquelle ausüben. Durch derartige Faktoren werden alte Fassungen zerstört, die Quellen abgelenkt, ihre Zusammensetzung verändert, Verunreinigungen des Wassers ermöglicht und die Besitzer der Quellen gezwungen, aus wirtschaftlichen und hygienischen Gründen häufig unter enormen Kosten Neufassungen vorzunehmen. So hat der preußische Staat in den letzten Jahren die in seinem Besitz befindlichen Quellen von Bertrich, Ems, Langenschwalbach, Fachingen und Selters neu fassen lassen. Ebenso sind die Quellen von Bilin, Gießhübel, Karlsbad, Salzbrunn in Schlesien und andere neu gefaßt worden oder werden neu gefaßt.

Die weitere Pflicht des Besitzers einer nutzbaren Mineralquelle ist es aber dafür zu sorgen, daß das Wasser, nachdem es in einwandfreiem Zustande zum Ausfluß gebracht ist, auch in demselben unveränderten und reinen Zustande dem Patienten und Konsumenten zur Benutzung geboten wird.

Auf die verschiedenen Methoden zur Verwendung von Mineralwasser zu Badezwecken, die verschiedenen eingeführten Methoden zur Erwärmung gashaltigen Mineralbadewassers und anderes will ich hier nicht weiter eingehen. Hier sei nur auf die Maßnahmen hingewiesen, die notwendig sind, wenn ein Mineralwasser zum Trinken benutzt werden soll. Wie oben schon auseinandergesetzt, würde ein dauernder Zutritt von Luft zu dem Mineralwasser die chemische Zusammensetzung desselben ändern und dadurch seinen therapeutischen Wert vermindern können. Es würde ferner die Infizierung des Wassers durch schädliche Keime, die im Staube in der Luft enthalten sein können, möglich sein. Fast alle Quellen sind naturgemäß mit Hallen, die zum Schutze für die Kurbesucher und auch für die Quelle selbst gegen Regen und Wind notwendig sind, überdeckt. In diesen Hallen entwickelt sich bei dem lebhaften Verkehr von Hunderten oder Tausenden von Patienten während der Kurstunden nicht nur viel Staub, sondern es werden der Luft durch Ausatmung und Aushusten auch Keime aus den inneren Luftwegen der Kranken zugeführt, durch die also ein offener Brunnen infiziert werden kann. Bei allen Trinkquellen soll daher der Quellenausfluß durch fest schließende Glasglocken unbedingt geschützt sein. Besonders in Kurorten wie Ems, Soden, Salzbrunn und anderen, wo viele Patienten mit Erkrankungen der Atmungsorgane zusammenkommen, sind derartige Schutzmaßregeln von größter Wichtigkeit, auch sollen an solchen Orten die Entnahmestellen des Wassers zum Trinken den Patienten nicht selbst zugänglich sein. Dieselben sollen vielmehr von besonders geschultem und hygienisch erzogenem Personale bedient werden. Sehr zweckmäßige Einrichtungen sind in dieser Hinsicht unter anderem in den genannten drei Kurorten zu finden.

Auch der verschiedene Gasgehalt der Mineralwässer macht bei den verschiedenen Quellen verschiedene Vorrichtungen für die Entnahme des Wassers notwendig; bei intermittierenden Quellen sind besondere Abschlüsse wegen der notwendigen Gleichmäßigkeit des Gasdruckes notwendig; heiße

Quellen wie in Karlsbad, Baden-Baden, solche von mittleren Temperaturen wie in Ems, Neuenahr, kalte Quellen wie in Kissingen, Brükkenau, Homburg können unmöglich nach denselben Regeln gefaßt, geleitet und zum Ausfluß gebracht werden.

Eine besonders wichtige Rolle spielt bei allen unterirdischen und Oberflächenzuleitungen die Frage nach dem hierzu verwendbaren Material. In Bertrich haben die Römer zu den Leitungen Bleirohre verwendet und diese haben auch dem Mineralwasser Jahrtausende standgehalten. In St. Moritz, in Niederselters, Fachingen und andern Orten hat man ebenso alte Fassungen aus (Lärchen-, Eichen-, Fichten-) Holz gefunden. Überhaupt nahm man früher an, für Mineralwasserleitungen sei Holz unbedingt das beste Material. Die Erfahrungen der neueren Quellentechnik haben aber erwiesen, daß man allgemein von einem „besten“ Material für Mineralwasserleitungen überhaupt nicht sprechen kann, sondern daß jedesmal für jede neu zu fassende Quelle diese Frage besonders entschieden werden muß. Bald erweisen sich Kupferrohre, bald Blei- oder Bronzerohre, bald Rohre aus einer bestimmten Holzart für das betreffende Mineralwasser als das geeignetste Leitungsmaterial. In vielen Fällen ist anscheinend zweckmäßig reines Zinn zu dem Röhrennetz verwendet worden und Neusilber für die Ausflußbecken und Hähne.

Soll das Mineralwasser zum Versand kommen, so müssen Vorrichtungen angebracht werden, welche gestatten, das Wasser in unveränderter Weise auf Gefäße zu füllen und die gefüllten Gefäße, bevor sie versandt werden, so zu lagern, daß nicht noch nachträglich eine Veränderung des Mineralwassers in den Gefäßen eintreten kann. Zweierlei Arten von Forderungen sind dabei zu erfüllen. Einmal muß der ganze Füllbetrieb hygienisch einwandfrei gestaltet werden, sodann muß das in die Gefäße gefüllte Mineralwasser von allen Einwirkungen freigehalten werden, die es etwa in seiner Zusammensetzung oder sonstigen Beschaffenheit verändern könnten.

Die Anforderungen der Hygiene sind ziemlich leicht zu erfüllen. Das Wasser einer gut gefaßten Mineralquelle ist, sowie es aus der Röhre in das Gefäß läuft, keimfrei. Man hat also nur dafür zu sorgen, daß es in dem Gefäße frei von schädlichen und zersetzenden Keimen gehalten werde. Eine vollständige Keimfreiheit auch des in Gefäße gefüllten Mineralwassers ließe sich ja nur erzielen, wenn die Gefäße vor ihrer Füllung sterilisiert würden und die Füllung selbst „aseptisch“ vorgenommen würde. Beides verbietet sich aber bei so großen Betrieben wegen der unverhältnismäßig hohen Kosten, die durch solche Maßnahmen verursacht würden, von selbst. Jedoch kann und muß dafür gesorgt werden, daß die zur Füllung benutzten Gefäße vorher einer gründlichen Reinigung auf mechanischem Wege unterzogen werden und daß zu deren vorherigen Ausspülung nur ein möglichst keimarmes Quellwasser benutzt wird. So läßt es sich tatsächlich erreichen, daß sich in den zur Füllung genommenen Flaschen sicher keine Krankheits- oder Fäulniserreger befinden, daß aber auch von sonstigen harmlosen Mikroorganismen immer nur eine ganz geringe Zahl von Keimen angetroffen wird. Da aber eine solche frisch gefüllte Flasche sicher nicht vollständig keimfrei ist, so ist es unbedingt notwendig, das auf Flaschen gefüllte Mineralwasser so zu lagern und aufzubewahren, daß ein Weiterwachsen und eine Vermehrung der darin enthaltenen Keime ausgeschlossen

ist. Dies läßt sich bis zu einem gewissen Grade erreichen, wenn man das auf Gefäße gefüllte Mineralwasser in einer gleichmäßigen niedrigen Temperatur hält.

Von besonderer Wichtigkeit sind diese Maßregeln für die Eisenwässer. Wie nämlich *Binz** gezeigt hat, können in eisenhaltigen Wässern durch Mikroorganismen chemische Umsetzungen veranlaßt werden, welche das Eisen zum Ausfallen als Eisenoxydhydrat bringen. Derartige (pflanzliche) Mikroorganismen können in die Flaschen durch das Verpackungsmaterial gelangen und man kann sich vor deren Einwirkungen nur schützen durch peinliches Ausspülen der Flaschen vor der Füllung und möglichst kühles Lagern der gefüllten Gefäße, um die Wachstumsenergie der Mikroorganismen möglichst zu beschränken.

In hygienischer Beziehung von Bedeutung ist auch die Art des zur Mineralwasserfüllung verwandten Gefäßes. Man benutzt dazu bekanntlich Flaschen und Tonkrüge. Nur die ersteren können naturgemäß den dargelegten Anforderungen an Sauberkeit und möglichste Keimarmut genügen. Ein Tonkrug kann niemals hygienisch einwandfrei sein, wie Verfasser** bei einer früheren Gelegenheit ausführlich auseinandergesetzt hat. Es ist daher aufs höchste zu bedauern, daß immer noch Mineralwässer in diesen früher ja viel verbreiteten Tonkrügen in den Handel gebracht werden.

Nach Füllung der Gefäße unmittelbar am Ausfluß der Quelle und nach sofortigem Verkorken muß dann weiter dafür gesorgt werden, daß das Mineralwasser in den Flaschen vor jeder Erschütterung und jedem schroffen Temperaturwechsel bewahrt wird. Zu diesem Zwecke werden die gefüllten und verkorkten Flaschen zweckmäßig in Kästen mittelst mechanisch betriebenen Aufzügen und Gleisbahnen von dem Füllraume nach den Lagerräumen gebracht, wie dies zum Beispiel in außerordentlich praktischer Weise in Fachingen und Gießhübl geschieht. Oder es werden wie in Ems die Flaschen durch sinnreich angelegte Gleitbahnen befördert, welche jede Flasche einzeln nach ihrem Verschluß durch Korken von der Füllstelle aus direkt bis an das betreffende Regal im Lagerraume bringen, ohne daß sie dabei irgend eine Erschütterung oder Umlagerung erfährt.

Eine besondere Sorgfalt beansprucht auch der Verschluß der Mineralwasserflaschen. Nur die besten Korke dürfen zum Verstöpseln benutzt werden. Vielfach werden die Korke vorher sterilisiert. Jedenfalls ist es ganz unstatthaft, bereits gebrauchte Korke, die irgendwie „hergerichtet" sind, zum Verschluß von Mineralwasserflaschen zu verwenden. Zahlreiche Verbesserungen der Verkorkungsmethoden und anderweitige Ersatzmittel für die immer kostspieliger werdenden natürlichen Korke sind vorgeschlagen. Es würde zu weit führen, hier näher darauf einzugehen.

Die Lagerräume für die gefüllten Mineralwasserflaschen müssen durch Heizungs- und Lüftungsanlagen in allen Räumen gleichmäßig temperiert gehalten werden. Überall muß größte Sauberkeit herrschen. Zweckmäßig sind die Verpackungsräume, in denen mit Stroh, Heu oder anderem Packmaterial, das Staub und zahlreiche Mikroorganismen beherbergt, umgegangen werden muß, von dem Mineralwasserlager getrennt untergebracht. Keinesfalls dürfen sie in offener Verbindung mit der Füllhalle stehen. Sehr

* *Binz*, Deutsche med. Wochenschr., 1900, pag. 212.
** *Kionka*, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1907, Nr. 10.

praktisch ist es, wenn, wie es in Fachingen ermöglicht wurde, auch ein Eisenbahngeleise für die zu beladenden Waggons in das gleichmäßig temperiert gehaltene Lagerhaus hineingelegt wird, damit auch beim Verladen des Mineralwassers jede Veränderung der Temperatur möglichst vermieden wird.

* * *

Wir haben im vorhergehenden gesehen, mit welchen Schwierigkeiten die Erschließung, Erhaltung und Nutzbarmachung der natürlichen Mineralquellen verknüpft ist. Um aber diese von der Natur gespendeten Schätze auch wirklich zweckmäßig und ihrem vollem Werte entsprechend auszunutzen, ist es notwendig, die Beschaffenheit, Zusammensetzung und Wirkungsweise dieser natürlichen Heilkräfte genau zu erforschen. Es sind dazu genaue, regelmäßig fortzusetzende Beobachtungen an den Quellen selbst notwendig über deren Menge, deren Temperaturen und sonstige physikalische Eigenschaften. Vor allem ist es aber nötig, ein ganz klares Bild zu bekommen von der chemischen Zusammensetzung der Mineralwässer. Grade auf diesem Gebiete ist schon eine Menge von brauchbarer Arbeit geleistet worden.

Durch *Liebig, Bunsen, Fresenius* wurde die moderne Mineralwasseranalyse begründet und ausgebaut und nach ihren Grundsätzen sind in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts fast sämtliche bekannte Mineralquellen gründlich auf ihre Zusammensetzung und ihren Gehalt an gelösten Substanzen untersucht worden. Man lernte in den Mineralwässern Salzlösungen bestimmter Mischung kennen und erblickte dementsprechend in ihren Wirkungen verschiedenartige Salzwirkungen.

Diese Anschauung hat durch die wissenschaftlichen Errungenschaften der letzten Jahre eine erhebliche Wandlung erfahren. Die modernen physikalisch-chemischen Forschungen lehrten uns, daß in allen verdünnten wässerigen Salzlösungen — also auch in den natürlichen Mineralwässern — Salzmoleküle nur in zurücktretender Menge vorhanden sein können. In der Hauptsache finden sich in den Lösungen Ionen, und zwar Kationen, welche den basischen Komponenten der Salze, und Anionen, die den sauren Komponenten entsprechen. In Mineralwässern mittlerer Konzentration mögen etwa 80% der fixen Bestandteile in Ionenform und nur etwa 20% in Form von Salzmolekülen zugegen sein.

Jedoch, wenn wir demnach vom pharmakologischen Standpunkte die physikalisch-chemische Untersuchung der Mineralwässer auch als eine ungemein fördernde Methode begrüßen müssen, so dürfen wir andrerseits nicht vergessen, daß die Methoden der physikalischen Chemie für die komplizierten Zusammensetzungen der Mineralwässer eigentlich viel zu fein, zu empfindlich sind. Diese Methoden sind ja von ihren Erfindern nur für Salzlösungen allereinfachster Art angewandt worden. Da findet man zum Beispiel nicht selten, daß die durch Gefrierpunktserniedrigung ermittelte Molenzahl eines natürlichen Mineralwassers größer ist als die aus der chemischen Analyse (bei Annahme vollständiger Ionisierung) abgeleitete. Daraus aber — wie es tatsächlich geschehen ist! — etwa zu schließen, daß in dem betreffenden natürlichen Mineralwasser noch irgend welche Substanzen, die der chemischen Analyse entgangen, „ein unbekanntes Etwas", enthalten sei, dazu sind wir durchaus nicht berechtigt, dazu sind die Fehlerquellen bei den so überaus empfindlichen physikalisch-chemischen

Methoden viel zu groß. Schließlich läßt sich dieser Unterschied auch in vielen Fällen ungezwungen durch das Verhalten der Kohlensäure (Übersättigung, Hydrolyse der Bicarbonate) erklären.

Da, wie oben auseinandergesetzt, die balneologischen Wirkungen früher nur als „Salzwirkungen" aufgefaßt wurden, so wurde es Brauch, die von den chemischen Analytikern gefundenen Werte, auf Salze umgerechnet, in den Analysen mitzuteilen. Ein weiterer Grund für diesen Brauch war es, daß die Eingliederung einer Quelle in eine Gruppe der üblichen Einteilung sich am leichtesten auf Grund der Salztabelle vornehmen ließ. Bei dieser Umrechnung auf Salze stützte man sich auf Regeln, die man aus dem jeweiligen Stande der Lehre von der chemischen Verwandtschaft ableitete. Hierbei blieb aber dem Ermessen des Analytikers infolge unzureichender Erforschung der zugrunde liegenden Tatsachen ein gewisser Spielraum.

Die aus verschiedenen Zeiten stammenden Salztabellen verschiedener Mineralwässer sind also nach ganz verschiedenen Gesichtspunkten aus den gefundenen Wägezahlen berechnet. Die Prinzipien, nach denen dabei verfahren wurde, waren schwankende, so daß selbst von einem und demselben Analytiker stammende derartige Umrechnungen nicht miteinander vergleichbar sind, wenn sie zu weit voneinander entfernten Zeiten angestellt wurden. Noch viel weniger sind dies naturgemäß derartige Analysen in Form von Salztabellen, wenn sie von verschiedenen Chemikern stammen.

Wenn wir daher, wie es bisher üblich war, die Mineralquellen auf Grund der vorliegenden Salztabellen in die verschiedenen Gruppen eingliedern, so sind wir dazu eigentlich nicht ohne weiteres berechtigt. Es werden dabei Analysen nebeneinander gestellt und miteinander verglichen, die nach dem oben Gesagten — da nach verschiedenen Prinzipien berechnet — überhaupt nicht miteinander vergleichbar sind. Es war also Abhilfe hier dringend notwendig.

Dazu kommt, daß, wie oben schon auseinandergesetzt, nach unserem heutigen Wissen in den Mineralwässern wie in allen verdünnten Salzlösungen der größte Teil der fixen Bestandteile in Ionenform enthalten ist. Nur etwa 20% sind in Form von Salzen zugegen. Aber auch dieser verhältnismäßig kleine Rest dieser wirklich vorhandenen Salzmoleküle entspricht nicht jenen, die man in den bisher üblichen Analysendarstellungen antrifft. Während man nämlich für diese nur bestimmte Kombination der Anionen und Kationen zu bevorzugen und allein als gegenwärtig anzunehmen pflegte, wissen wir heute, daß tatsächlich sämtliche möglichen Kombinationen nebeneinander vorkommen müssen.

Die bisher üblichen Salztabellen sind also nicht nur ungenau, sondern ergeben überhaupt ein ganz falsches Bild von der Zusammensetzung eines Mineralwassers. Andrerseits ist es zurzeit noch praktisch unmöglich, im Einzelfalle quantitativ festzustellen, wieviel von jedem einzelnen freien Ion und von den ungespaltenen Molekülen all der vielen möglichen Salzkombinationen tatsächlich vorhanden ist.

Die chemische Analyse lehrt uns nun die Gesamtmenge jedes Ions, also den Gehalt an freiem und gebundenem Ion kennen, und es muß die Mitteilung dieser direkten analytischen Ergebnisse demnach auch als die geeignetste Darstellungsform für die Zusammensetzung der Mineralwässer erscheinen. Diese Darstellung hat nicht nur den Vorzug, sich den tatsäch-

lichen Verhältnissen näher anzuschließen als irgend eine andere der zurzeit möglichen; sie erscheint vielmehr auch schon aus rein praktischen Gründen als die zweckmäßigere, da sie all die Unzuträglichkeiten, die, wie oben auseinandergesetzt, mit der Salzberechnung verknüpft waren, vermeidet.

Hierauf hingewiesen zu haben, ist das große Verdienst von *Hintz* und *Grünhut.** Diese beiden Autoren waren aber auch bemüht, das von ihnen vorgeschlagene Prinzip in praktische Formen zu kleiden, und haben dasselbe so weit im einzelnen ausgearbeitet, daß man es tatsächlich jetzt zu einer einheitlichen Darstellung der Mineralwasseranalysen verwenden kann. Hierdurch aber werden erst die verschiedenen Mineralwässer wirklich miteinander vergleichbar.

Mit dem völligen Verschwinden der Analysendarstellung in Form der Salztabellen erwächst aber zunächst eine gewisse Schwierigkeit. Mit der Salztabelle verlieren wir nämlich gleichzeitig die bisherigen Grundlagen für die Anwendung der üblichen Einteilungsprinzipien. Andrerseits muß aber die auf diesen Prinzipien basierte Einteilung der Mineralquellen aufrecht erhalten bleiben.

Hintz und *Grünhut* haben nun die Definitionen der einzelnen Klassen von Mineralwässern so umgestaltet, daß sie sich nicht mehr auf Salze beziehen, sondern sich der Ionendarstellung anpassen.

Die Einteilung der Mineralquellen gründet man — abgesehen von den Temperaturverhältnissen — einmal auf den allgemeinen chemischen Charakter derselben und des weiteren auf den Gehalt an bestimmten Einzelbestandteilen, denen man eine spezifische Wirkung zuschreibt. In ersterem Sinne unterscheidet man Wildwasser, alkalische, erdige, Kochsalz- und Bitterquellen, im letzteren spricht man von Eisen-, Jod- und Schwefelquellen sowie von Säuerlingen.

Das erstere Einteilungsprinzip, dessen Anwendung sich bisher auf den Ausdruck der Zusammensetzung des Mineralwassers in Form einer Salztabelle aufbaute, mußte also eine Veränderung erfahren. *Hintz* und *Grünhut* erreichten dies, indem sie das grundlegende Klassifikationsprinzip von den Anionen hernahmen. Sie bezeichnen Mineralwässer, unter denen Anionen vorwaltend sind:

Hydrokarbonat-Ionen (HCO_3')	als alkalische Quellen beziehungsweise erdige Quellen,
Chlor-Ionen (Cl')	als Kochsalzquellen oder muriatische Quellen und
Sulfat-Ionen (SO_4'')	als Bitterwässer.

Diese Hauptklassen zerfallen in Unterabteilungen je nach den Kationen, welche die Anionen begleiten. Danach sind Mineralwässer, welche in wesentlicher Menge enthalten

neben Hydrokarbonat-Ionen:	
die Natrium-Ionen ($Na^{\cdot}$)	alkalische Quellen,
die Calcium- und Magnesium-Ionen ($Ca^{\cdot\cdot}$ und $Mg^{\cdot\cdot}$)	erdige Quellen,

* *E. Hintz* und *L. Grünhut,* Besondere Grundsätze für die Darstellung der chemischen Analysenergebnisse. Deutsches Bäderbuch, pag. L.

neben Chlor-Ionen:	
die Natrium-Ionen ($Na^{\cdot}$)	Kochsalzquellen (im engeren Sinne),
die Calcium-, Magnesium- und daneben auch Natrium-Ionen ($Ca^{\cdot\cdot}$, $Mg^{\cdot\cdot}$ und $Na^{\cdot}$)	erdmuriatische Quellen
neben Sulfat-Ionen:	
die Natrium-Ionen ($Na^{\cdot}$)	salinische Quellen,
die Calcium-Ionen ($Ca^{\cdot\cdot}$)	sulfatische Quellen und
die Magnesium-Ionen ($Mg^{\cdot\cdot}$)	echte Bitterquellen.

Dies ist in großen Zügen das von *Hintz* und *Grünhut* für die Einteilung der Mineralwässer vorgeschlagene Prinzip. Dasselbe wird sich ohne Zweifel bald einbürgern. Ist es doch bereits an dem vom Kaiserlichen Gesundheitsamte herausgegebenen „Deutschen Bäderbuch“ als Einteilungsprinzip angenommen. Und es steht wohl zu erwarten, daß es nach diesem Beispiel bald als das allgemein gültige überall eingeführt werden wird.

Fürs erste wird es ja — namentlich dem Arzt — nicht ganz leicht sein, sich in dieser Form der Darstellung zurecht zu finden. Jedoch wenn der Arzt erst gelernt hat, in den Wirkungen der Mineralwässer nicht Wirkungen komplexer Salzmoleküle zu erblicken, sondern hierbei vielmehr die einzelnen in Frage kommenden Ionen ins Auge zu fassen, so wird ihm diese neue Darstellungsform sehr bequem sein und ihm auf seine Fragen nach den zu erwartenden Wirkungen irgend eines Mineralwassers die klarste Antwort geben.

Die chemische Analyse der Mineralwässer soll uns aber auch genau über die Menge und Beschaffenheit der in dem Wasser enthaltenen absorbierten beziehungsweise gelösten Gase Auskunft geben, da gerade diesen viele Mineralwässer einen wesentlichen Teil ihrer therapeutischen Wirkungen verdanken.

In den letzten Jahren ist noch ein weiterer Bestandteil in vielen natürlichen Mineralquellen entdeckt worden, nämlich Spuren radioaktiver Substanzen beziehungsweise Gase. Obwohl wir vorläufig noch kein klares Bild über die eventuellen therapeutischen Wirkungen derartiger Substanzen haben, so wird ihre Erforschung und quantitative Feststellung in den natürlichen Mineralwässern doch notwendig sein, da wir erst auf der Grundlage eines ausreichenden analytischen Materials imstande sein werden, systematisch an die Erforschung der physiologischen und therapeutischen Wirkungen dieses Bestandteiles der natürlichen Mineralwässer heranzugehen.

* * *

Eine genaue Kenntnis der Beschaffenheit und Zusammensetzung der natürlichen Mineralquellen bis ins kleinste ist aber notwendig, um die Wirkungsweise dieser Heilmittel richtig zu deuten und ihre therapeutische Brauchbarkeit und ihren Wert richtig zu erkennen. Sie bildet auch ebenso wie die Kenntnis von den vielerlei Faktoren, die bei der Erschließung und Erhaltung natürlicher Mineralquellen zu berücksichtigen sind, die notwendigen Grundlagen zur richtigen Beurteilung des Wertes dieser von der Natur gespendeten Heilschätze.

Daß diese Grundlagen immer weiter ausgebaut werden, daran haben namentlich wir Ärzte das größte Interesse, da wir die Mineralwässer als

wichtige und geschätzte Heilmittel verwenden. Wir haben aber auch ein großes Interesse daran, daß diese Heilmittel gepflegt und in unveränderter Weise erhalten, vor Schädigungen bewahrt werden. Es ist zu verlangen, daß durch regelmäßige Prüfungen die Unveränderlichkeit und der therapeutische Wert dieser natürlichen Heilmittel sichergestellt wird, und es ist zu fordern, daß alle Mineralquellen stetiger und dauernder Kontrolle in bezug auf ihre Schüttungsmenge, ihre Temperatur, ihre chemische Zusammensetzung, ihre Reinheit von schädlichen Keimen unterliegen müssen, besonders die zu Trinkkuren und Versandzwecken benutzten. Bei großen Kurunternehmungen geschieht dies auch. In einzelnen Kurorten, zum Beispiel Nauheim, Salzbrunn, Marienbad, sind schon ständige Laboratorien eingerichtet, welche nicht nur für ihre Quellen recht wichtige und praktische Resultate gezeitigt haben sondern auch meteorologische, klimatologische und andere Beobachtungen anstellen. Freilich ist die Einrichtung derartiger Laboratorien mit recht großen Kosten verknüpft und deshalb werden nur größere, wohlhabende Kurverwaltungen sich zu dieser Einrichtung entschließen. Solche Kurortlaboratorien werden naturgemäß auch fast ausschließlich den Interessen ihres Kurortes dienen. Der Arzt hat aber ein Interesse daran, daß die natürlichen Kurmittel aller Kurorte einer regelmäßigen und objektiven Kontrolle unterstellt werden. Daher ist die Absicht der preußischen und einiger anderer deutschen Staatsregierungen, eine „Balneologische Zentralstelle“ zu begründen, welche als beratende und kontrollierende Instanz allen Kurverwaltungen zur Seite stehen soll, gerade von uns Ärzten mit größter Freude zu begrüßen. Erst durch eine solche Gründung wird die Garantie dafür gegeben, daß die Mineralquellen und andere natürliche Kurmittel unseres Vaterlandes in Reinheit und konstanter Zusammensetzung erhalten bleiben. Sie wird auch dazu beitragen, das Vertrauen der Ärzte zu diesen Heilmitteln zu heben und zu befestigen.

---

23. VORLESUNG.

Über Mineralwasserwirkungen.

Von

H. Kionka.

Meine Herren! Wir haben im vorigen Vortrage kennen gelernt, daß die Grundlagen für die richtige Beurteilung eines natürlichen Mineralwassers gegeben sind durch die Kenntnis einmal von der Art der Erschließung und des Schutzes der betreffenden Mineralquelle, sodann von dem physikalischen Verhalten und der chemischen Zusammensetzung des Mineralwassers. Für uns Ärzte ist es aber zur richtigen Bewertung eines Mineralwassers in therapeutischer Beziehung notwendig, daß wir auch ein möglichst klares Bild von den Wirkungen desselben haben. Man war daher auch von jeher bemüht, die Wirkungen der Trink- und Badekuren mit Mineralwässern zu studieren und in ihrem Wesen zu ergründen. Und so ist die balneologische Literatur, die im Laufe der Jahrhunderte entstanden ist, zu einer ungeheuren Größe herangewachsen. Jedoch ist der wissenschaftliche Wert derselben für die heutige Medizin ein äußerst geringer.

Mehr als irgend ein anderer Zweig der Heilkunde mußte die Balneologie auf der Empirie fußen. Wohl war man bemüht, die beobachteten klinischen Erfolge wissenschaftlich zu begründen. Indessen fehlten die Grundlagen dazu fast vollkommen und man verfiel daher auf phantastische Theorien über die Wirkungsweise der verschiedenen Mineralwässer und glaubte mangels exakter Experimente durch — meist falsche — Analogieschlüsse die ersonnenen Ansichten und Behauptungen stützen zu können.

Erst als in der zweiten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts die moderne Chemie und die Physiologie ihr Haupt erhoben und als in den letzten Jahrzehnten der letzteren Tochterwissenschaft: die Pharmakologie, sich entwickelte, da wurden auch Methoden geschaffen, mit denen man an eine wissenschaftliche Erforschung der Balneologie herangehen konnte.

Doch neue Schwierigkeiten entstanden. Die pharmakologischen Methoden, mit denen man sich an die Erforschung der Wirkungsweise der Mineralwässer machte, erwiesen sich als viel zu grob, um positive Ausschläge zu ergeben bei Versuchen mit derartig geringen Substanzmengen, wie sie in den Mineralwässern gelöst enthalten sind. Die Folge dieser negativen Befunde war ein absoluter Nihilismus bei einem großen Teile

der Mediziner den Mineralwässern gegenüber. So wurde zunächst der Stab gebrochen über die Wirkungen sehr kleiner Mengen von Eisen, wie man sie therapeutisch in Form von Eisenwässern reicht. Nicht besser erging es dem Schwefel, dem Kalk und den anderen Alkalien.

Nur eine Gruppe von Quellen schien als einigermaßen berechtigt, Anerkennung zu finden. Das waren die sulfat- bzw. kochsalzhaltigen Mineralwässer. Ein genaues Studium der pharmakodynamischen Salzwirkungen hatte schon frühzeitig den Wert der sogenannten „Mittelsalze“ erkennen lassen, namentlich als Abführmittel, aber auch in ihren mannigfachen Wirkungen auf die Sekretionen. So wurden denn die Mineralwässer, welche Kochsalz oder schwefelsaure Alkalien in ausreichender Menge enthielten, aus der allgemeinen Acht herausgenommen, und der gewissenhafte Jünger Äskulaps konnte getrost seine Patienten nach Karlsbad oder Kissingen schicken oder sie Bitterwasser trinken lassen, ohne sich mit den Lehren der üblichen Schulmedizin in Widerspruch zu setzen.

Dazwischen traten jedoch immer mehr Beobachter auf, welche bei Anwendung feinerer Methoden auch nach Darreichung sehr geringer Mengen mineralischer Substanzen, wie sie in den Kurwässern enthalten sind, recht erhebliche Wirkungen nachweisen konnten.

Einen gewaltigen Aufschwung schien die Balneologie weiterhin zu erhalten, als vor wenigen Jahrzehnten plötzlich, mit einem wissenschaftlichen Gewande angetan, die moderne Hydrotherapie sich auftat. Dieselbe hat zwar viele neue, zweckentsprechende Methoden gebracht und viele bisher unverstandene balneologische Wirkungen als einfache Wasserwirkungen kennen gelehrt, doch die wissenschaftliche Begründung dieser Wirkungen ist die moderne Hydrotherapie in gar vielen Fällen bisher noch schuldig geblieben.

Aber noch viel schlimmer sieht es auch heute noch mit den wissenschaftlichen Grundlagen der Balneologie aus. Eine Menge von unerwiesenen Behauptungen, aus unvollständigen Versuchen gezogenen Schlüssen und Mißverständnissen werden hier immer weiter von einem Jahre zum anderen geschleppt, nachgesprochen und als Grundlagen neuer, trügerischer Schlußfolgerungen benutzt. Da finden wir als angeblich festgestellt bestimmte Beeinflussungen des Stoffwechsels durch die Solbäder — bei kritischem Zusehen ist vorläufig mit Sicherheit nichts davon erwiesen. Da ist die Rede von bestimmten Einflüssen auf die Zirkulation, die einzig und allein durch sphygmographische Messungen festgestellt sind. Der Einfluß vieler Mineralwässer auf das Blut wurde gemessen mittelst des *Fleischl*schen Hämatometers oder mittelst Blutkörperchenzählungen unter Verwendung alter unzweckmäßiger Camera.

Jedoch wir sind inzwischen in der balneologischen Forschung erheblich vorwärts gekommen und haben es gar nicht nötig, uns fürderhin mit vagen Behauptungen und unsicheren Schlüssen zu behelfen. Allerdings sind das erst Erfolge der letzten Jahre. Wir haben erkennen gelernt, daß man in der Balneologie häufig noch mit anderen Momenten zu rechnen hat und deswegen vielfach etwas anders vorgehen muß als sonst bei der pharmakologischen Forschung. Das Tier ist wohl zur Untersuchung der Einwirkung von Salzlösungen bzw. von Mineralwässern bei innerlicher Darreichung zu verwenden; aber Einflüsse irgend einer Bäderbehandlung sind schon wegen der dem Menschen so ungleichen Behaarung und der

Verteilung der Schweißdrüsen am Tier nicht zu studieren. So haben sich die von *Röhrig* und *Zuntz* am Kaninchen festgestellten Stoffwechselbeeinflussungen durch Solbäder am Menschen nicht erweisen lassen.*

Wir haben aber inzwischen gelernt, wirklich einwandfreie Untersuchungen am Menschen anzustellen. Wir wissen jetzt, daß wir längere Vor- und Nachperioden anfügen müssen, daß wir zunächst an dem betreffenden Individuum bei möglichst gleichbleibender Lebensweise die Wirkung des einfachen, eventuell erwärmten Wassers studieren müssen und dann erst zu den Versuchen mit dem zu untersuchenden Mineralwasser übergehen dürfen. An Stelle des Sphygmographen ist das Tonometer, an Stelle der unsicheren Hämoglobinbestimmungen die Untersuchung des Wassergehaltes bzw. der Trockensubstanz des Blutes und seines osmotischen Druckes getreten, und so noch vieles andere.

Bei den Wirkungen eines Mineralwassers müssen wir zunächst unterscheiden zwischen den Einwirkungen auf den Organismus bei äußerlicher Anwendung in Form von Bädern und den Einwirkungen bei innerlicher Darreichung in Form von Trinkkuren.

I. Mineralwasserwirkungen bei Bäderkuren.

Bei jedem Bade haben wir zunächst die thermischen Reize zu berücksichtigen, welche durch das verschieden temperierte Wasser ausgeübt werden.

Bezüglich der Temperatur sind bei Medien, welche durch Berührung mit der menschlichen Haut einen thermischen Reiz auf diese auszuüben vermögen, zu unterscheiden:

a) die adäquate Temperatur, auch Indifferenzpunkt der Temperatur genannt. Das ist diejenige Temperatur, welche die Temperatur perzipierender Organe der Haut in ihrem thermischen Gleichgewicht läßt und daher überhaupt keine Temperaturempfindung und keinen thermischen Reiz auslöst;

b) die Temperaturen unter dem Indifferenzpunkte, welche Kältegefühl und Kältereaktion auslösen, und

c) die Temperaturen über dem Indifferenzpunkte, welche Wärmegefühl und Wärmereaktion auslösen.

Der Indifferenzpunkt liegt für die verschiedenen Medien bei verschiedenen Temperaturen je nach ihrem Wärmeleitungsvermögen und ihrer spezifischen Wärme (Wärmekapazität). Und zwar liegt er bei desto höheren Temperaturen, je größer diese Faktoren sind, bei desto niedrigeren Temperaturen, je kleiner sie sind.

Für Wasser liegt der Indifferenzpunkt nach *Wick*** bei 34·8 bis 36·4° C; alle niedriger temperierten Bäder wirken als Kältereiz, alle höher temperierten als Wärmereiz.

Dies ist auch bei der Beurteilung der Wirkungen eines Mineralwasserbades zu berücksichtigen.

---

* Weitere Beispiele siehe bei: *Kionka*, Die wissenschaftlichen Grundlagen der Balneologie. Balneologische Zeitung, 1903, Nr. 32.

** *Wick*, Über die physiologischen Wirkungen verschieden warmer Bäder. Wien 1894.

Fragen wir nun weiter nach den Wirkungen, welche die im Mineralwasser gelösten Substanzen beim Baden auf den Organismus auszuüben imstande sind, so ist zunächst festzustellen, ob eine Aufnahme von gelösten Stoffen aus dem Badewasser stattfinden kann.

Daß die die Ausführungsstellen der nach außen offenen Körperhöhlen bekleidenden Schleimhäute Substanzen aus dem Badewasser resorbieren können, ist selbstverständlich. Doch kann es sich dabei immer nur um so verschwindend kleine Mengen von Substanz handeln, daß deren Resorption ohne Einfluß auf die Gesamtwirkung des Bades bleiben wird. Hier kommt vielmehr nur die Entscheidung der Frage in Betracht: Welche Substanzen können die intakte menschliche Haut passieren?

Wohl kaum eine Frage in der Physiologie ist so häufig Gegenstand experimenteller Untersuchungen gewesen, wie die nach der Durchlässigkeit unserer Haut den verschiedenen an sie gebrachten Substanzen gegenüber. Aber auch auf keine Frage sind mehr einander widersprechende Antworten erteilt worden. Wie früher von *Röhrig* *) und *Fleischer* **) u. a., so wurde später von *A. Peters* ***) und von *Vogel* †) der Satz ausgesprochen: Die unverletzte Haut läßt von gelösten Körpern nur solche eindringen und in den Kreislauf übergeben, die flüchtig sind. Damit wurde also die Möglichkeit der Aufnahme mineralischer Stoffe aus einem Bade verneint. Auf der anderen Seite finden wir zahlreiche Untersuchungen, namentlich von Badeärzten, welche die Aufnahme kleiner Mengen gelöster Substanzen aus dem Bade sicher nachgewiesen haben wollen. Diese Widersprüche sind um so merkwürdiger, als die Versuchsanordnungen bei den meisten Bearbeitern dieser Frage die gleichen waren oder nur unwesentlich differierten. Sie ließen fast alle ihre Versuchspersonen (oder ihre Versuchstiere) ein Bad in der betreffenden Lösung nehmen oder versenkten einzelne Körperteile in diese und untersuchten dann den Harn auf das Vorkommen der fraglichen Substanz. Und trotz dieser scheinbar so einfachen Versuchsbedingungen werden einander ganz entgegengesetzte Resultate erzielt. Noch weniger brauchbar waren ersichtlich die Versuche, bei denen die zu prüfende Substanz in Salbenform auf die Haut gebracht wurde, da hierbei die Bedingungen für das Eindringen und die Resorption je nach der gewählten Salbe und der Art des Einreibens zu verschieden und zum Teil recht kompliziert sind.

Von diesen gebräuchlichen und, wie wir gesehen haben, recht unzweckmäßigen Methoden wichen *Filehne* ††) und seine Schüler †††) ab. *Filehne* warf nämlich nicht die Frage auf: Welche Substanzen dringen durch die menschliche Haut?, sondern er fragte: Welches sind die in der Epidermis für das Eindringen von Substanzen überhaupt gegebenen Bedingungen?

Bei dieser veränderten Fragestellung konnte er von Versuchen am Menschen mit ihren nicht zu übersehenden Komplikationen ganz Abstand nehmen. Ihn leitete folgender Grundgedanke: Die menschliche Epidermis

---

*) *Röhrig*, Archiv f. Heilkunde, 1872, XIII.
**) *Fleischer*, Habilitationsschrift. Erlangen 1877.
***) *A. Peters*, Zentralbl. f. klin. Medizin, 1890.
†) *Vogel*, Arch. internat. de Pharmacodyn., Bd. V, 1899.
††) *Filehne*, Berliner klin. Wochenschr., 1898, Nr. 3.
†††) *L. Mahn*, Inaug.-Dissert., Breslau 1897. — *J. Biberfeld*, Balneolog. Zeitung. 1905, Nr. 2.

besteht physikalisch aus einer mit Cholesterin-(Lanolin-)Fetten getränkten Keratinmembran, die an der Oberfläche mit Hauttalg eingefettet ist. Diese Membran bedeckt kontinuierlich die ganze Oberfläche des Körpers und wird nur von den Ausführungsgängen der Talg- und Schweißdrüsen und durch die Haarbälge durchbohrt. Es ist nun theoretisch denkbar, daß chemische Substanzen sowohl durch diese Ausführungsgänge als auch durch die fettgetränkte Keratinmembran hindurch in die tieferen Hautschichten und damit zur Resorption gelangen. Praktisch erscheint aber der erstere Weg höchstens für sehr energisch eingeriebene Körper, wie das Quecksilber im Unguentum cinereum bei der Schmierkur, in Frage zu kommen. Es bleibt also nur die andere Passage durch die Membran hindurch übrig. Diese vermögen aber nur solche Substanzen zu benutzen, welche in irgend einer Weise in die Membran hineingelangen können, das heißt mit anderen Worten, die sich in ihr oder in den sie durchtränkenden Fetten, wenn auch in noch so geringer Menge, lösen.

Nach dieser Überlegung war es also nur die Aufgabe festzustellen, welche von den in Frage kommenden Substanzen im Cholesterinfett (Lanolin) und im Hauttalg sich lösen.

Die diesbezüglichen Untersuchungen *Filehnes* und seiner Schüler ergaben folgendes:

Für Metalle und deren Salze ist die mit Lanolin getränkte Membran im allgemeinen nicht durchlässig; es werden daher unter anderem nicht aufgenommen: Kochsalz, Kaliumchlorid, Jodkalium, Ferrum carbonicum, Arsenik, Tartarus stibiatus.

Dagegen lösen sich in Lanolin: Schwefel, Sublimat, Bleioxyd, essigsaures Blei, Eisenchlorid, Eisensulfat, Jod (jodhaltiges Lanolin vermag auch Jodkalium zu lösen!).

Von den letzgenannten lösen sich auch in Fett, so daß für sie die Bedingungen des Eintrittes in die Haut durchaus gegeben sind: Jod, Schwefel, Bleioxyd, Sublimat und Eisenchlorid in Substanz. Diese Körper können also den oberflächlichen Hauttalg passieren und ohne weiteres in das Lanolin der Haut eindringen beziehungsweise dieselbe durchdringen.

Diese Grundlagen für ein Verständnis der Hautresorption werden in einer neueren Arbeit* vervollständigt, welche von besonderem Interesse für die Balneologie ist, da in ihr der Frage experimentell näher getreten wird, ob vom Organismus durch die Haut Kochsalz aus einer Kochsalzlösung aufgenommen werden kann. Es wurde nämlich festgestellt, daß tierische Keratingebilde (Wollfäden, Federspulen, Frauenhaare) nicht nur wenn sie trocken und entfettet sind, Kochsalz aus einer wässerigen Kochsalzlösung aufnehmen, sondern auch noch — in wenig vermindertem Maße —, wenn man das betreffende Material vorher mit Öl oder Lanolin tränkt. Es nimmt also mit Cholesterinfett imprägniertes Keratin, das heißt das Material der menschlichen Epidermis, aus einem Kochsalzbade Kochsalz in sich auf, so daß man die Möglichkeit einer Durchdringung der menschlichen Epidermis durchaus zugeben muß.

Diese Befunde sind zwar erst nach einem 30stündigen Verweilen der Fäden in einer Kochsalzlösung erhoben worden; auch scheint es nach den

* *W. Filehne* und *J. Biberfeld, Hofmeisters* Beiträge, V, pag. 449.

früheren oben erwähnten Untersuchungen festgestellt, daß nach einem dreistündigen Armbade in einer Salicylat- und Jodkaliumlösung diese Substanzen noch nicht durchgetreten sind. Man könnte daher zu der Annahme geneigt sein, daß die bei einem Kochsalzbade durchtretenden Salzmengen so klein sind, daß sie beim Beurteilen des therapeutischen Effektes praktisch nicht in Betracht kommen. Aber, wie *Filehne* sagt, „bei der geringen Zahl der vorliegenden Beobachtungen bleibt es doch sehr fraglich, ob die so eindringenden Mengen stets und überall als verschwindend gering völlig zu vernachlässigen sind. Es wäre ja möglich, daß zum Beispiel bei einem blonden, skrofulösen Kinde die Epidermis für Salzlösungen gut permeabel ist im Vergleich zu der eines brünetten, robusten Mannes. Hierüber können nur weiter ausgedehnte Versuche Auskunft geben.“

Selbstverständlich haben diese von *Filehne* und *Biberfeld* erhobenen Befunde nicht bloß Geltung für das Kochsalzbad. Die Tatsache der Möglichkeit der Aufnahme solcher in Wasser, aber nicht in Cholesterinfetten und Hauttalg löslicher Substanzen aus einem Bade ist bei allen Arten von Mineralwasserbädern theoretisch in Betracht zu ziehen. Für die praktische Bewertung ist noch, worauf *Frey** in einer aus dem pharmakologischen Institut in Jena hervorgegangenen Abhandlung über die Wirkung der Solbäder hinweist, zu bedenken, daß es sich bei der therapeutischen Anwendung von Solbädern (und anderen Mineralwasserbädern) nicht um ein einmaliges kurzes Benetzen der Haut mit der salzhaltigen Flüssigkeit handelt, sondern um eine häufig wiederholte Applikation. Ob dabei eine Summation der Wirkung oder etwa eine Änderung der Aufnahmebedingungen der Haut stattfindet, muß dahingestellt bleiben, ist aber nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Jedenfalls viel kann von den im Mineralwasser gelöst enthaltenen Substanzen beim Bad durch die Haut nicht aufgenommen werden, und es ist fraglich, ob man wirklich diese kleinen Substanzmengen als die Träger der verschiedenartigen Wirkungen ansehen darf, welche durch Mineralwasserbäder ausgelöst werden und uns veranlassen, dieselben therapeutisch zu verwenden.

Aber wir wissen auch überhaupt von physiologischen Wirkungen von Mineralwasserbädern noch recht wenig, und neuere Arbeiten haben vieles wieder in Frage gestellt, was frühere Untersucher festgestellt zu haben glaubten. So kommt *Th. Groedel*** in einer Untersuchung über die Wirkungen von verschiedenen Salzbädern auf den normalen Menschen zu ganz negativen Resultaten. Er bemühte sich möglichst exakter Versuchsanordnungen und benutzte auch zur Messung der Zirkulations- und Atmungsverhältnisse zuverlässige Apparate. Da kommt er denn zu dem Schlusse: „Chlornatrium-, Chlorkalium- und Chlorcalciumbäder in verschiedener Konzentration und indifferenter Temperatur sind in ihrer Wirkung auf den gesunden Organismus nach keiner Richtung hin voneinander verschieden und üben keinen wesentlich anderen Effekt aus als entsprechende Süßwasserbäder, wenigstens in bezug auf Körpertemperatur, Atem- und Pulsfrequenz.“

---

* *Frey,* Balneolog. Zeitung, 1905, Nr. 11.
** *Th. Groedel,* Berliner klin. Wochenschr., 1904, Nr. 11.

Die abweichenden Resultate anderer Autoren, die über die Wirkung der Solbäder experimentell gearbeitet haben, erklären *Bahrmann* und *Kochmann** in einer Arbeit aus dem Jenaer pharmakologischen Institut zum Teil aus dem Umstande, daß die Temperatur der Bäder nicht indifferent gewählt wurde, eine Forderung, welche nach dem oben schon Gesagten beim Vergleich von Mineralwasserbädern mit gewöhnlichen Wasserbädern jederzeit zu erfüllen ist.

Wenn nun nach den unter allen Vorsichtsmaßregeln ausgeführten Untersuchungen weder Blutdruck, noch Atmung, noch Puls eine Änderung durch einen Kochsalzgehalt des Badewassers im Vergleich zur Wirkung von Bädern in gewöhnlichem Wasser zeigen, so bleiben noch zwei Beeinflussungen des Organismus durch die Solbäder übrig, die man zur Erklärung ihrer Wirkung herangezogen hat, nämlich die Änderung des Stickstoffumsatzes und Einflüsse auf das Nervensystem.

Die Untersuchungen von *Benecke***, *Keller****, *Robin*†, *Köstlin*†† u. a. schienen eine Beeinflussung des N-Stoffwechsels durch das Solbad zu ergeben. *Winternitz*††† zeigte aber, daß diese Untersucher nicht im Stickstoffgleichgewicht experimentiert und nicht gleichzeitig die Ausscheidung des Stickstoffes durch die Haut berücksichtigt haben. Nach seinen Untersuchungen ist daher nur eine „Verschiebung im Wege der Ausscheidung, nicht eine Beeinflussung des Stoffwechsels anzunehmen, indem mehr N durch die Haut im Schweiß abgegeben wird, während der Eiweißzerfall derselbe bleibt“.

Auch die Prüfung des zweiten Weges einer Beeinflussung der Körperfunktionen durch Solbäder, nämlich der von *Bahrmann* und *Kochmann**† angestellte Versuch, einen nervösen Einfluß experimentell zu erweisen, verlief negativ. Die beiden Autoren bestimmten die Größe der Empfindungskreise vor und nach dem Bade und konnten einen konstanten Einfluß des Solbades durchaus nicht feststellen. Somit liegen auch für die Annahme einer Nervenwirkung des Solbades vorläufig noch keine Beweise vor.

Hingegen ist inzwischen eine Tatsache festgestellt, welche ebenso wie die oben mitgeteilten Befunde von *Filehne* und *Biberfeld*, wonach man mit der Möglichkeit einer Aufnahme von Kochsalz (und anderen Salzen) aus einem Bade durch die Haut rechnen muß, geeignet erscheint, einiges Licht auf die Wirkung der Solbäder zu werfen. Es handelt sich hierbei um eine Art der Beeinflussung der Körperfunktionen, die nicht auf chemischem Wege zustande kommt, sondern auf physikalischen Bedingungen beruht und sich in einer Nachwirkung der Salzbäder äußert. *Frankenhäuser***† zeigte nämlich, daß sich Salzteilchen nach Solbädern sehr lange auf der Haut halten und daß dieser Salzüberzug die Wasserabgabe und damit den Wärmeverlust durch Verdunstung in erheblicher Weise

* *Bahrmann* und *Kochmann*, Therapie der Gegenwart, 1903. H. 9.
** *Benecke*, Berliner klin. Wochenschr., LXXI, Nr. 27.
*** *Keller*, Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, 1891.
† *Robin*, Séances de l'Acad. de Méd., 1891.
†† *Köstlin*, Fortschritte der Medizin, 1893.
††† *H. Winternitz*, Deutsches Archiv f. klin. Med., LXXII.
*† *Bahrmann* und *Kochmann*, Therapie der Gegenwart, 1903. H. 9.
**† *Frankenhäuser*, Balneolog. Zeitung, 1903. Nr. 27 28.

herabsetzt, ja sogar durch Wasserkondensation zu einer Wärmequelle werden kann.

Der Badende überzieht sich also im Laufe einer Solbadekur „mit einem nach und nach wirksamer werdenden Mantel, der nahezu nichts wiegt, der die Wärme- und Wasserabgabe von der Haut vermindert, die Temperaturschwankungen mildert, eine bessere Durchblutung der Haut und dadurch gleichzeitig eine Entlastung des Blutgefäßsystems dauernd ermöglicht".

Aus dieser Auffassung heraus kann man auch versuchen, Erklärungen für verschiedene Wirkungen der Salzbäder zu finden. Denn die eigentliche Wirkung der Salze kommt danach ausschließlich als Nachwirkung des Bades zum Ausdruck, gewissermaßen als eine sehr verlängerte Reaktion auf dasselbe. Wie diese Reaktion verläuft, hängt aber, worauf *Frankenhäuser* hinweist, nicht nur von der Beschaffenheit des Bades und seiner Salze ab, sondern vor allem auch von den klimatischen Wärmefaktoren des Kurortes, dem Gange seiner Temperatur, seiner Luftbewegung und vor allem seiner relativen Luftfeuchtigkeit.

Diese Beziehungen zur Klimatotherapie sind höchst kompliziert; sie bieten so viele Variationen, als es Variationen an Badesalzen und an klimatischen Einflüssen gibt. So versetzt der Salzüberzug den Patienten nicht nur gewissermaßen in eine wärmere Umgebung, sondern er folgt auch den Tagesschwankungen der klimatischen Einflüsse insofern, als er bei steigender Luftfeuchtigkeit Wasser aufnimmt und sich dadurch erwärmt, bei sinkender Luftfeuchtigkeit langsam Wasser abgibt und sich dadurch abkühlt. Bedenkt man, daß die Lufttemperatur im allgemeinen vom Morgen bis Nachmittag ansteigt, vom Nachmittag an dann wieder rasch fällt und daß die Kurve der relativen Luftfeuchtigkeit gerade den entgegengesetzten Gang geht, so sieht man, daß der Salzüberzug nicht nur Wärme im allgemeinen spart, sondern auch eine Milderung der Temperatur-Tagesschwankungen erzielt und den Patienten vor rascher Abkühlung besonders abends schützt.

Besonders wichtig muß es hiernach erscheinen, ob im Mineralbade nur Kochsalz gelöst enthalten ist oder daneben auch in größeren Mengen stärker hygroskopische Salze, wie Chlormagnesium und Chlorcalcium. Bringt man eine reine Kochsalzlösung auf die Haut, so verdunstet das Wasser allmählich, und es bleiben schließlich einzelne zerstreut liegende Salzkristalle übrig, während die dazwischen liegenden Hautstellen frei bleiben. Enthält die Lösung aber neben Kochsalz das zerfließliche Chlorcalcium, so bildet sich ein zusammenhängender, anfangs sehr glänzender, gleichmäßiger, firnisartiger Überzug über alle Unebenheiten der Haut, innerhalb dessen kleine Kristalle des luftbeständigen Kochsalzes sich ausscheiden. Auch Chlormagnesium verhält sich ebenso. Dieses Salz erzeugt auf der warmen Haut unter Umständen noch einen kristallinischen Überzug. Bei steigender Luftfeuchtigkeit zieht dieser Überzug aber wieder Wasser an und zerfließt ganz wie Chlorcalcium.

Die gleichen Vorgänge kommen auch bei dem Aufenthalt an der See als Einwirkung der mit Seewasserteilchen beladenen Seeluft und als Nachwirkung der Seebäder in Frage. Umgekehrt werden wir den Wildbädern eine „erfrischende, abhärtende" Wirkung zuschreiben müssen, die auf einer Salzberaubung der Epidermis durch das salzarme Bad beruht.

Ähnliche „lösende“ Einflüsse, die in Beseitigung von Kochsalz und Fetten und des von diesen gebildeten Schutzmantels bestehen, können bei Bädern in alkalischen Quellen eine Rolle spielen. Doch kann bei diesen je nach ihrer Zusammensetzung ein Gehalt an Kochsalz und anderen Salzen auch im entgegengesetzten Sinne wirksam sein.

Jedenfalls sehen wir, daß wir auf Grund dieser neuen Anschauungen uns ganz andere Vorstellungen über die Wirkungsweise der Mineralbäder machen müssen. Sie zeigen uns auch, daß die bisherigen Untersuchungen über die Wirkungen dieser Bäder schon deswegen keine positiven und brauchbaren Resultate geben konnten, weil sie stets nur darauf gerichtet waren, Wirkungen nach oder in einem einmaligen Bade festzustellen. Kommt aber möglicherweise erst durch wiederholtes Baden — wie es ja bei einer Mineralbadekur geschieht — eine nennenswerte Aufnahme mineralischer Bestandteile aus dem Bade durch die Haut zustande, was nach dem oben Auseinandergesetzten wohl möglich ist, und haben wir auf Grund des physikalischen Verhaltens der Salzlösungen einen großen Teil der Badewirkungen als Nachwirkungen aufzufassen, die in ihrer vollen Stärke natürlich auch erst nach mehreren Bädern sich entwickeln, so waren die bisherigen Versuchsanordnungen der Autoren, die sich mit dieser Frage experimentell beschäftigt haben, unzweckmäßig, ihre negativen Befunde daher ohne Beweiskraft.

Vielfach werden auch Eisenquellen zum Baden benutzt. Abgesehen davon, daß das Eisen beim Erwärmen des Badewassers zum großen Teil als Eisenoxydhydrat ausfällt, ist bei den überhaupt sehr geringen Eisenmengen, die in diesen Wässern enthalten sind, an eine Wirkung des Eisens wenigstens bei den Eisenkarbonatquellen, den sogenannten „Stahlbädern“ nicht zu denken. Anders liegen die Verhältnisse bei den „Vitriolquellen“, das heißt denjenigen Eisenwässern, in denen neben den Ferro- oder Ferri-Ionen keine Hydrokarbonat-Ionen, sondern Sulfat-Ionen enthalten sind. Bei Bädern in derartigen Wässern kann man allerdings an die Möglichkeit der Aufnahme von Eisensulfat durch die Haut denken, gehört doch, wie wir oben gesehen haben, dieses Salz zu den in Cholesterinfetten (Lanolin) löslichen. Auch kommt bei den Lösungen dieses sauren Salzes noch die örtliche hautreizende, beziehungsweise adstringierende Wirkung desselben mit in Betracht.

Bei den Bädern in Eisenkarbonatquellen ist ebenso wie in dem Wasser von — einfachen, erdigen und alkalischen — Säuerlingen die bei der Erwärmung des Wassers im Bade frei werdende Kohlensäure das wesentlich Wirksame.

Senator und *Frankenhäuser** schildern die Erscheinungen in einem kohlensäurehaltigen Bade folgendermaßen:

„Wenn man ein kohlensäurehaltiges Bad von 28° C Wassertemperatur besteigt, so begibt sich folgendes:

1. Es tritt in erster Linie ein ausgeprägtes Gefühl der Kühle, oft bis zum Frösteln gesteigert, ein, gleichzeitig tritt Anämie der Haut und

* *Senator* und *Frankenhäuser*, Therapie der Gegenwart, 1904, Heft 1.

Kontraktion ihrer glatten Muskelfasern auf (Cutis anserina, Kontraktion des Scrotum usw.).

2. Die Haut beginnt sich in großem Umfange mit zahllosen Bläschen von Kohlensäure zu bedecken. Diese Bläschen haften der Haut teils fest und lange an, teils lösen sie sich schneller von der Haut, steigen in die Höhe und werden durch neu entstehende Bläschen ersetzt.

Gleichzeitig schlägt das ursprüngliche Frostgefühl mehr und mehr in ein intensives Wärmegefühl von ganz eigentümlich prickelndem Charakter um, und es tritt Hyperämie der Haut auf. Diese letzteren Erscheinungen sind desto ausgeprägter, je kräftiger die Kohlensäureentwicklung vor sich geht und je ruhiger der Patient sich verhält. Werden durch Bewegungen des Patienten oder durch Abstreifen die Kohlensäurebläschen von der Haut entfernt, so tritt sofort an den betreffenden Stellen wieder ausgeprägtes Kältegefühl und Kältereaktion ein, um erst wieder dem Wärmegefühl und der Wärmereaktion zu weichen, wenn sich neue Kohlensäurebläschen auf der Haut angesetzt haben."

Die Erzeugung dieses Wärmegefühls, das sich im kohlensäurehaltigen Bade auf der Haut entwickelt, ist wohl als das Charakteristische der Kohlensäurewirkung im Bade anzusehen. Dasselbe ist gefolgt von einer lange dauernden kräftigen Reaktion des Körpers, die in einem allgemeinen Wärmegefühl, wohl auch Gefühl der Behaglichkeit, und in einer deutlichen Rötung der Haut besteht. Die dadurch dokumentierte Erweiterung der Hautgefäße ist das Zeichen für eine allgemeine Beeinflussung des vasomotorischen Systems und damit der gesamten Zirkulation. In ihr ist das therapeutisch Wertvolle solcher Badekuren gegeben.

Diese Einwirkung der gasförmigen Kohlensäure in derartigen Bädern wurde früher als eine im wesentlichen chemische aufgefaßt. Auch *Goldscheider** kam in seiner sehr sorgfältig angestellten Untersuchung über das Wesen dieser Wirkung zu dem Schluß, daß es sich um eine chemische, percutane Reizwirkung der Kohlensäure handeln müsse. Wir wissen ja aus den Lehren der Atmungsphysiologie, wie prompt die Gefäßnerven des gesamten Körpers auf Kohlensäurereiz reagieren. Und die Annahme, daß Kohlensäure aus einem kohlensäurehaltigen Bade durch die Haut aufgenommen werde, ist vollkommen berechtigt. Hat doch *Filehne*** in einer seinen früheren oben erwähnten Versuchen analogen Untersuchungsreihe gezeigt, daß alle Gase die Fähigkeit besitzen, eine mit Lanolin (Cholesterinfetten) getränkte Membran, wie sie die Epidermis darstellt, zu durchdringen, nur in verschiedener Geschwindigkeit. So diffundiert Schwefelwasserstoff relativ schnell, Kohlensäure, Luft und Kohlenoxyd ziemlich langsam. — Auch *H. Winternitz**** schließt aus seinen neueren Versuchen am Menschen, daß Kohlensäure tatsächlich die Haut zu durchdringen vermag.

Diese chemische Erklärung der Kohlensäurewirkung im kohlensäurehaltigen Bade ist aber nicht voll befriedigend. Die Reaktion, die sich durch trockene gasförmige Kohlensäure für sich allein angewandt auf der Haut erzielen läßt, ist bei weitem schwächer als die oben geschilderte Wirkung eines kohlensäurehaltigen Bades. Viel Wahrscheinlich-

* *Goldscheider,* Archiv f. Anatomie u. Physiologie, 1887.
** *W. Filehne,* Archiv internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie, Bd. VII.
*** l. c.

keit hat daher eine physikalische Erklärung dieser Wirkung, die von *Senator* und *Frankenhäuser** stammt.

Wir haben oben gesehen, daß für die Wirkung eines Bades von großer Wichtigkeit das thermische Verhalten desselben sei, und daß die verschiedenen als Bademittel in Betracht kommenden Medien verschieden hohe Indifferenzpunkte haben. So liegen dieselben für Gase bei viel niedrigeren Temperaturen als für Wasser. Für atmosphärische Luft mittlerer Feuchtigkeit liegt der Indifferenzpunkt nach *Rosenthal*** bei 20—25° C; dagegen ist feuchte Luft von 25° C schon auffallend warm, und Luft von 26° C erzeugt nach *Rubner* und *Lewaschew**** einen unangenehmen und für die Dauer unerträglichen Zustand.

Die Wärmekapazität der Kohlensäure ist ein wenig geringer, ihr Wärmeleitungsvermögen aber bedeutend geringer als diese Eigenschaften der atmosphärischen Luft. — 0·20246 : 0·2374 *(Regnault)* beziehungsweise 59 : 100 (*Warburg*).† Der Indifferenzpunkt der Kohlensäure, der nach dem oben Gesagten von diesen beiden Faktoren abhängt, muß also noch tiefer liegen als der der Luft und bedeutend tiefer als der des Wassers. Das muß sich bei Berührung der Haut durch das Gefühl bemerkbar machen.

Ein Wasserbad von 28° C wird, da der Indifferenzpunkt des Wassers (s. o.) bei 34·8—36·4° C liegt, als kühl empfunden, und ebenso wirkt ein kohlensäurehaltiges Bad von 28° C beim Einsteigen, wie wir oben gesehen haben, als Kältereiz. Sowie sich aber einzelne Stellen des Körpers mit Kohlensäurebläschen bedecken, so werden diese, da sie vom Wasser durch gasförmige Kohlensäure getrennt sind, deren Indifferenzpunkt bedeutend niedriger liegt als der des Wassers, und zwar unter 28° C bei derselben Temperatur einen Wärmereiz empfangen. Es findet also im kohlensäurehaltigen Bade einmal ein häufiger Wechsel zwischen Kältereizen und Wärmereizen statt, und außerdem bestehen überall an der Körperoberfläche Kältereize und Wärmereize an zahllosen Stellen der Haut dicht neben einander. Es muß also in einem solchen Bade zu ganz ausgeprägten thermischen Kontrastwirkungen kommen, welche sehr wohl die kräftigen Reaktionen erklären können, die man nach einem solchen Bade beobachten kann.

Von andern gashaltigen Mineralbädern kämen noch diejenigen in Betracht, welche gasförmigen Schwefelwasserstoff enthalten. *R. Fresenius*†† hat darauf hingewiesen, daß der Zustand des Schwefelwasserstoffs in den Mineralquellen in erster Linie von der Menge der darin enthaltenen Kohlensäure abhängig ist. Neuerdings hat *Fr. Auerbach*††† nachgewiesen, daß bei Gegenwart freier Kohlensäure neben Hydrolsulfidionen auch freier Schwefelwasserstoff vorhanden sein muß, daß aber bei Abwesenheit freier Kohlensäure auch kein freier Schwefelwasserstoff anwesend sein kann. Wenn aber eine Mineralquelle freien Schwefelwasserstoff enthält,

* l. c.
** Rosenthal, *Hermanns* Handbuch der Physiologie, Bd. 4.
*** *Rubner* und *Lewaschew,* Archiv für Hygiene, 1899, Bd. 29. pag. 13.
† Nach *Landolt* und *Börnstein,* Chemisch-physikalische Tabellen.
†† *R. Fresenius,* Anleitung zur quantitativen Analyse, 6. Aufl., Bd. 2.
††† *Fr. Auerbach,* Balneolog. Zeitung, 1904, Bd. 15, Nr. 29.

so muß sie auch freie Kohlensäure enthalten, und es kommen daher bei allen diesen Mineralquellen auch die oben geschilderten Wirkungen der letzteren mit in Frage. Hingegen dürften von dem Schwefelwasserstoff, dessen Indifferenzpunkt übrigens vorläufig nicht bekannt ist, physikalische Einwirkungen nicht anzunehmen sein, da er immer nur in außerordentlich geringer Menge im Wasser vorhanden ist.

Wohl aber müssen wir annehmen, daß Schwefelwasserstoff durch die Haut zur Aufnahme gelangt. Das beweisen die oben erwähnten Untersuchungen *Filehnes*. Über die Wirkungen, die dieser Körper alsdann im Organismus entfaltet, wissen wir aber nur recht wenig. Es sind im wesentlichen nur Vermutungen; Beweise für eine bestimmte Art der Wirkung fehlen vorläufig vollständig. Man wendet derartige Bäder bekanntlich vielfach zur Behandlung der Syphilis an, und von vielen Autoren wird die Wirkung der Schwefelbäder bei dieser Krankheit nur darin gesehen, daß bei gleichzeitiger recht energischer Quecksilberkur die hierbei in den Darm oder sonstwie im Körper zur Abscheidung kommenden Quecksilbermengen von den gleichzeitig durch die Bäder in den Körper gelangten Hydrosulfidionen zu unlöslichem und daher unschädlichem Schwefelquecksilber festgelegt würden. Aber auch diese Anschauung ist nur theoretisch aufgebaut und entbehrt jedes experimentellen Beweises. Andere Syphilidologen nehmen wohl auch noch eine andere Art der Wirkung dieser schwefelwasserstoffhaltigen Bäder bei Lues an: sie sollen ebenso wie jodhaltige Solbäder eine „Umstimmung“ des ganzen Organismus herbeiführen. Jedenfalls herrschen über die Wirkungsweise der Schwefelbäder noch vollkommen unklare Vorstellungen. —

In den letzten Jahren ist noch ein weiterer Bestandteil in vielen natürlichen Mineralquellen entdeckt worden, nämlich Spuren radioaktiver Substanzen. Aber was für Wirkungen man dieser geringen Beimengung namentlich bei äußerlicher Anwendung im Bade zuschreiben darf, darüber wissen wir fast noch nichts. Direkte Bestrahlung mit Radium ruft zwar ganz bestimmte pathologische Veränderungen auf der Haut und deren Gebilden hervor, wir können diese Art der Anwendung auch therapeutisch benutzen; es sind gewisse Einflüsse auf wachsendes Gewebe und in Teilung begriffene Zellen sicher erwiesen, ebenso auf das Wachstum von Bakterien. Jedoch handelt es sich in den natürlichen Wässern gar nicht um Radium selbst, sondern vielmehr bloß um das ursprünglich aus radiumhaltigen Mineralien stammende, als „Emanation“ bezeichnete, radioaktive Gas, welches in größerer oder kleinerer Menge in den Wässern absorbiert enthalten ist und ihnen die radioaktiven Fähigkeiten verleiht; auch sind uns die Wirkungen einer solchen allgemeinen, dauernden, aber äußerst schwachen Bestrahlung, wie sie den Körper beim Baden in derartigen Wässern trifft, völlig unbekannt. Die Angaben über verschiedene Allgemeinwirkungen, die mit Badekuren in radioaktivem Wasser erzielt sein sollen, entbehren vorläufig noch vollkommen des exakten Beweises.

Erwähnung finden mag hier noch eine neuere Theorie von *Klug**, wonach man bei der Beurteilung der Radiumwirkungen nicht nur, wie es

* *A. Klug*, Die Radioaktivität der Therme von Johannisbad. 1908.

gewöhnlich geschieht, die Strahlenwirkung allein berücksichtigen darf, sondern auch die Möglichkeit, daß die elektrischen Verhältnisse im Organismus selbst und die von ihnen abhängigen Stoffwechselvorgänge eine Beeinflussung erfahren. *Klug* schließt aus seinen zum Zweck dieser Frage angestellten Versuchen, daß durch Radium im Körper eine Herabsetzung der Empfindung für elektrische Durchströmung erzeugt werde, und nimmt an, daß dabei ein Verlust an elektrischer Energie eingetreten sei der Art, daß das Radium beziehungsweise die von ihm ausgehenden Strahlen selbst elektrische Energie aufnehmen.

Indessen bedürfen auch diese Theorie und die ihr zugrunde liegenden Versuche vorläufig noch der Bestätigung.

Als möglicherweise von Wichtigkeit möge noch hervorgehoben werden, daß manche Bodenarten, so Fangoschlamm, und manche Moorerden, die zum Baden und zu Packungen verwandt werden, außerordentlich reich an radioaktiver Emanation sind. In Joachimstal in Böhmen wird ja sogar auf das dort aus den Uranbergwerken ausfließende Grubenwasser hin, das außerordentlich stark radioaktiv ist, ein neuer Kurort errichtet, zu welchem der österreichische Staat sehr große Mittel zur Verfügung gestellt hat.

II. Mineralwasserwirkungen bei Trinkkuren.

Auch bei der innerlichen Aufnahme von Mineralwasser sind zunächst die Wirkungen des Wassers zu berücksichtigen. Doch kommen die Wirkungen des Wassers bei einer Mineralwassertrinkkur im Magen nur sehr wenig in Betracht. Der Magen entleert aufgenommenes Wasser ziemlich rasch, namentlich kaltes Wasser verläßt den Magen in ganz kurzer Zeit. Daher ist es wohl zu erklären, daß man vielfach nach dem Genusse kalten abführenden Mineralwassers bereits nach wenigen Minuten die Darmwirkung des Wassers eintreten sieht. Aber auch körperwarmes Wasser verläßt den Magen sehr rasch, wenn es, wie es ja bei den üblichen Mineralwassertrinkkuren in der Regel geschieht, in den nüchternen Magen kommt. Nach neueren Untersuchungen von *Bickel** sind von 300 cm^3 durch eine Fistel in den Magen gebrachten Mineralwasser bereits nach 10—20 Minuten 100—200 cm^3 in den Darm übergetreten.

Von den Wirkungen der im Mineralwasser gelösten Substanzen sind zuerst die Wirkungen im Magen zu berücksichtigen. Viele Salze, namentlich das Kochsalz, wirken erregend auf die sekretorische Tätigkeit der Magendrüsen. Jedoch spielt dabei auch die Konzentration, in der die Salzlösung zur Anwendung kommt, eine Rolle. Die Wirkung ist im allgemeinen um so stärker, je mehr die Konzentration der Lösung von der der sogenannten physiologischen Kochsalzlösung verschieden ist. Jedoch verhalten sich nicht alle Individuen in dieser Beziehung gleich. So zeigen sich bei einer Schleimhaut mit asthenischem Drüsenapparat gerade die schwach konzentrierten Kochsalzlösungen als die wirksamsten, während häufig nach Einführung hoch konzentrierter Lösungen die Sekretion ganz ausbleibt. Wesentlich anders ist auch die Wirkung, wenn neben Kochsalz noch andere

* *A. Bickel*, Zeitschrift für Balneologie, 1908, Nr. 1, pag. 20.

Salze im Wasser gelöst enthalten sind. Diese wirken manchmal gerade im umgekehrten Sinne. So hemmt doppelkohlensaures Natron die Sekretion der Magendrüsen.

Wir müssen daher annehmen, daß Mineralwasser je nach seiner Zusammensetzung einen ganz verschiedenen Einfluß auf die sekretorische Tätigkeit des Magens ausüben wird, desgleichen dasselbe Wasser auf Menschen mit gesunden und irgendwie erkrankten Magenfunktionen. Dabei ist der Antagonismus zwischen Kochsalz und anderen Chloriden einerseits und den kohlensauren Alkalien andrerseits zu berücksichtigen.

Einen nennenswerten Einfluß auf die Motilität des Magens bzw. auf die Fortbewegung der in demselben enthaltenen Speisen scheinen die Mineralwässer nicht zu besitzen.

Freie Kohlensäure wird aus kohlensäurehaltigen Mineralwässern beim Erwärmen, also auch beim Trinken und Herunterschlucken in Mund, Speiseröhre und Magen abgegeben. Im Magen wird außerdem noch durch den Einfluß des sauren Magensaftes ein Teil der gebundenen Kohlensäure frei. Diese Brunnen erzeugen daher beim Trinken auf der Mundschleimhaut ein Prickeln; die im Magen frei werdende Kohlensäure entweicht zum größten Teile als Ructus, welche beim Passieren durch die Nase ein stechend kriebelndes Gefühl auf der Nasenschleimhaut hervorrufen. In gleicher Weise reizt die Kohlensäure in diesen Wässern (ebenso wie in andern kohlensäurehaltigen Getränken) auch die resorbierende Magenschleimhaut, wodurch nachgewiesenermaßen eine wesentlich beschleunigte Resorption der genossenen Flüssigkeit veranlaßt wird. So ist die erfrischende, durstlöschende Wirkung dieser Mineralwässer erklärlich, welche unter Hyperämisierung der Mund-, Schlund- und Magenschleimhaut schneller abkühlen als gleich kühles, gewöhnliches Wasser.

Noch andere Wirkungen der Kohlensäure im Magen haben neuere Untersuchungen von *Penzoldt** in Erlangen kennen gelernt. Dieser prüfte die Wirkung der im Wasser absorbierten Kohlensäure allein, losgelöst von der der Mineralsalze, mit denen sie ja bei Anwendung kohlensäurehaltiger Mineralwässer immer vereinigt ist. Hierbei ergab sich, daß die Säureproduktion unter Kohlensäurewirkung eine bedeutend stärkere ist und früher ein Maximum erreicht als beim Genuß von Brunnenwasser. Die Unterschiede sind recht erheblich; z. B. betrug nach Genuß von Brunnenwasser die Gesamtacidität 55, nach kohlensäurehaltigem Wasser zur gleichen Zeit 111. Auch die Entleerung tritt unter der Wirkung der Kohlensäure früher ein, nach einer Probemahlzeit um $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde.

Man sieht also, daß die Kohlensäure, die im Mineralwasser absorbiert ist, nach diesen von *Penzoldt* am Menschen erhobenen Befunden einen ausgesprochenen Einfluß auf die Magenentleerung hat, im Gegensatz zu den im Wasser gelösten Salzen, welche nach den oben mitgeteilten Untersuchungen *Bickels*, die allerdings an Hunden angestellt wurden, diese Funktion nicht verändern sollen.

Außer diesen direkt zu beobachtenden sofort eintretenden Wirkungen auf den Magen kommen aber nach den Untersuchungen des zuletzt ge-

---

* *Penzoldt,* Arch. f. klin. Medizin, Bd. 73, 1902.

nannten Autors den Mineralwässern auch noch Nachwirkungen zu. Es ergab sich nämlich, daß durch den Genuß einer Kochsalzlösung auf nüchternem Magen die Drüsen desselben befähigt werden, auf spätere Nahrungsreize stärker zu reagieren, als es nach einem der Nahrungsaufnahme vorausgehenden Genuß von gewöhnlichem Wasser der Fall ist. Auch aus diesem Befunde dürfen wir Schlüsse für die therapeutische Verwendbarkeit von Mineralwassertrinkkuren ziehen.

Schließlich kommt auch noch die in den Mineralwässern eventuell vorhandene Emanation als Wirkungsmittel auch bei Trinkkuren in Betracht. Radioaktives Wasser hebt nämlich (im Gegensatz zu Kochsalz) nach Untersuchungen von *Bergell* und *Bickel** die eiweißverdauende Kraft des Magensaftes und des Pankreassaftes.

Wenn wir also wohl imstande sind, uns ein ungefähres Bild von den Wirkungen zu machen, welche irgend ein Mineralwasser auf den Magen und seine direkten Funktionen ausübt, so ist das schon viel schwieriger in bezug auf den Darm. Da kommt zunächst in Betracht, daß das Mineralwasser aus dem Magen in bereits veränderter Form in den Darm übertritt. Freie Kohlensäure ist gar nicht mehr darin enthalten, aber auch die verschiedenen Salze haben unter dem Einfluß des Magensaftes und infolge des Entweichens der Kohlensäure Umlagerungen erfahren. Es ist ferner zu berücksichtigen, daß in so dünnen Salzlösungen, wie sie die Mineralwässer darstellen, nur ein kleiner Teil der Salze in Form von Salzmolekülen enthalten ist, der bei weitem größte Teil ist dissoziiert. Man kann annehmen, daß in einem Mineralwasser nur etwa 20% der Salze als Salzmoleküle, die übrigen 80% aber zu Anionen und Kationen dissoziiert sind. Die aus den Hydrokarbonationen hervorgegangenen Karbonationen erfahren ferner eine hydrolytische Dissoziation. Die Dissoziationsverhältnisse einer Salzlösung sind aber von Einfluß auf deren Diffusionsvermögen. Der Diffusionsgeschwindigkeit ist proportional die Geschwindigkeit der Resorption, von welcher einmal die Fernwirkungen der resorbierten Mengen, andrerseits die örtlichen Wirkungen der nicht resorbierten Salze im Darm abhängig sind.

Die Geschwindigkeit, mit der ein Salz resorbiert wird, ist also von großer Bedeutung für dessen Wirkungen. Wie schon gesagt, ist die Resorptionsgeschwindigkeit proportional der Diffusionsgeschwindigkeit, und diese wiederum ist bedingt von den Verhältnissen der Dissoziation und den Wanderungsgeschwindigkeiten der betreffenden Ionen, wie Verfasser in seinem Vortrage über die „Abführmittel"** bereits ausführlich auseinandergesetzt hat.

In jedem Falle wird eine Annäherung des osmotischen Druckes an den des Blutes zu erreichen gesucht. Infolgedessen geht die Richtung des osmotischen Wasserstromes in die zu resorbierende Lösung hinein, wenn der gelöste Stoff zu den langsamer diffundierenden gehört. Dies ist z. B. der Fall beim Magnesiumsulfat, welches noch schwächer dissoziiert ist als Natriumsulfat und deshalb besonders schwer zu resorbieren ist. Maßgebend

* *Bergell* und *Bickel*, Zeitschr. f. klin. Medizin, 1908, H. 3/4.
** *Kionka*, dieses Werk, Bd. XI, 16. Vorlesung, pag. 494.

sind stets: das Konzentrationsgefälle, der Dissoziationsgrad und die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen.

Bezüglich ihrer Aufnahme vom Dünndarm lassen sich daher die Salze in zwei Gruppen teilen. Die Chloride, Bromide, Jodide sowie die Nitrate, Chlorate, Bromate und Jodate der Alkalimetalle gehen von der Schleimhaut des Verdauungskanales sehr rasch in die Flüssigkeiten und Gewebe des Körpers über. Die Resorption der Sulfate und einiger anderer Salze der Alkalien sowie die der Erdalkalien erfolgt dagegen nur sehr träge und in geringer Menge. Von den Kationen werden K, Na, Li annähernd gleich schnell resorbiert, schneller als sie NH_4 und Harnstoff, langsamer Ca, am langsamsten Mg. Von den Anionen wird am schnellsten Cl resorbiert, es folgen dann der Reihe nach Br, J, NO_3, SO_4. Absolut undurchgängig ist der Darm natürlich auch für die SO_4-Ionen nicht. *Höber** hat ebenso wie *Heidenhain***, *Hamburger**** und *Kövesi*† stets eine Abnahme der in den Darm eingeführten Salzmengen durch die Analyse konstatieren können und umgekehrt den Eintritt von Serumsalzen, besonders Chloriden in den Darm.

Nach *Heidenhain* ist die Geschwindigkeit des Wasserstromes im Verhältnis zum Salzstrom um so größer, je geringer die Konzentration ist. Je mehr die Konzentration wächst, desto mehr nimmt die Wasserresorption ab, die Salzresorption zu. Von einem gewissen Konzentrationsgrade ab wird die Flüssigkeitsresorption aufgehoben, während die Salzresorption fortbesteht, und jenseits desselben tritt ein Wasserstrom in umgekehrter Richtung, das heißt im Sinne der osmotischen Triebkraft vom Blut in den Darm hinein, auf: das Volumen der Darmflüssigkeit vergrößert sich, während der Salzstrom nach dem Blute hin nach wie vor fortdauert.

Höber zeigte bezüglich des Transportes der Flüssigkeit, daß meistens die „Resorptionslösung“ an Volumen abnimmt. Nur wenn sie eine sehr schwer diffusible Verbindung, wie zum Beispiel Magnesiumsulfat, gelöst enthält oder wenn ihr osmotischer Druck den des Serums ganz bedeutend übersteigt oder wenn der Darm schlaff und nicht mehr widerstandsfähig ist, wenn namentlich die Zirkulation Not gelitten hat, dann nimmt die Resorptionslösung manchmal an Volumen zu. Bei der großen inneren Reibung des schwer diffusiblen Salzes genügen dann die Druckkräfte nicht, die Lösung durch die Poren des Darmes zu treiben, und es diffundiert aus dem strömenden Blut Flüssigkeit in den Darm hinüber.

Die Flüssigkeit, welche von den Geweben aus in den Darm hineingelangt, enthält Spuren von Eiweiß und einen nicht unbedeutenden Kochsalzgehalt. Nach *Gumilewski*†† findet gleichzeitig mit der Resorption ausnahmslos auch eine Absonderung von Darmsaft aus den *Lieberkühn*schen

* *Höber*, Über Resorption im Dünndarm. I. Mitteilung. *Pflügers* Archiv, 1898, LXX, pag. 624. — Derselbe, Über Konzentrationsänderungen bei der Diffusion zweier gelöster Stoffe gegeneinander. *Pflügers* Archiv, 1899, LXXIV, pag. 225. — Derselbe, Über Resorption im Dünndarm. II. Mitteilung. *Pflügers* Archiv, 1899, LXXIV, pag. 246.

** *Heidenhain*, Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarm. *Pflügers* Archiv, 1894, LVI, pag. 579.

*** *Hamburger*, Archiv f. Physiol., 1895, pag. 281.

† *Kövesi*, Zentralbl. f. Physiol., 1897, XI, pag. 553.

†† *Gumilewski*, Über Resorption im Dünndarm. *Pflügers* Archiv, 1886, XXXIX, pag. 556.

Drüsen statt. Im Verlauf der Resorption werden hyper- und hypotonische Lösungen isotonisch. Bei letzteren liegen die Resorptionsverhältnisse am einfachsten. Aus isotonischen Lösungen werden tatsächlich die verschiedenen Salze entsprechend ihrem Diffusionskoeffizienten verschieden schnell resorbiert. Einen besonders großen Unterschied zeigen die Diffusionskoeffizienten zwischen $MgSO_4$ und NaCl. Sie verhalten sich nach *Long** wie 348 : 600, nach *Schuhmeister*** wie 32 : 97; die Verhältniszahlen zwischen Na_2SO_4 und NaCl sind nach letzterem 76 : 97. Der große Resorptionsunterschied zwischen einer Kochsalz- und Magnesiumsulfat- oder Natriumsulfatlösung ist empirisch längst bekannt und auch durch Tierexperimente wiederholt festgestellt.

Mit einem Mineralwasser führen wir aber dem Organismus nicht die Lösung des einen oder des anderen Salzes zu, sondern stets eine solche von einem G e m i s c h v e r s c h i e d e n e r S a l z e. Da ist nun die Frage aufzuwerfen, ob bei Resorption solcher Salzgemische vom Dünndarm aus jedes Salz für sich unabhängig von den anderen anwesenden Salzen zur Resorption kommt oder ob eine gegenseitige Beeinflussung der schwerer oder leichter resorbierbaren Salze dabei stattfindet.

Da diese Frage bisher experimentell noch nicht angegriffen worden war, so veranlaßte ich Herrn Dr. *Kolb* im pharmakologischen Institut der Universität Jena darüber Versuche anzustellen. Derselbe hat über seine Resultate auf dem Kongreß für innere Medizin in Wien im April 1908 bereits kurz berichtet.

Die Versuche wurden in isolierten Darmschlingen an Hunden angestellt. Um klar und einfach zu übersehende Bilder zu erhalten, so wurde nach dem oben Gesagten stets mit isotonischen Lösungen gearbeitet. In diesen niedrig konzentrierten Lösungen waren die Salze fast vollständig dissoziiert, so daß es zweckmäßig war, nicht die Diffusions- beziehungsweise Resorptionsgeschwindigkeiten der betreffenden Salze zu messen, sondern diejenige der eingeführten Ionen. Es wurden sowohl unter den Anionen wie unter den Kationen je ein schnell und ein erheblich langsamer wanderndes Ion gewählt, von den Anionen: Cl^- und $SO_4^{=}$, von den Kationen: Na^+ und Mg^{++}. Die Salze wurden nun in der Weise kombiniert in die Darmschlingen eingeführt, daß einmal neben Na^+-Ionen, das andere Mal neben Mg^{++}-Ionen Cl^-- und $SO_4^{=}$-Ionen und schließlich alle vier Ionen nebeneinander vorhanden waren, aber in verschiedener Verkettung.

Es kamen also folgende Salzgemische — stets im Verhältnis 1 : 1 — zur Einführung:

1. Chlornatrium und Natriumsulfat,
2. Chlornatrium und Magnesiumsulfat,
3. Chlormagnesium und Magnesiumsulfat und
4. Chlormagnesium und Natriumsulfat.

Die eingeführten Flüssigkeitsmengen betrugen stets 50 cm^3, die Länge der verwandten Schlingen schwankte, obgleich wir bestrebt waren, die-

---

* *Long, Wiedemanns* Annalen, 1880, IX, pag. 613.
** *Schuhmeister,* Wiener Akademie-Berichte, 1879, LXXIX, Abt. 2, pag. 603.

Schwere des Tieres	Lage der Schlinge	Länge der Schlinge	Eingeführt: Menge	Eingeführt: Konzentration g %	Eingeführt: Δ	Eingeführt: tatsächliche Ionenmenge	Zurückbekommen: Menge	Zurückbekommen: Konzentration g %	Zurückbekommen: Δ	Zurückbekommen: tatsächliche Ionenmenge	Resorbiert: Flüssigkeitsmenge	Resorbiert: tatsächliche Ionenmenge	Resorbiert: Prozent der eingeführten Ionenmenge
						I. Kochsalz + Glaubersalzlösung.							
8.700	obere	56	50	0·433 NaCl 2·557 Glaubersalz	0·6	0·01167 Na^+ 0·00373 Cl^- 0·00397 $SO_4^=$	37	0·34 NaCl 3·35 Glaubersalz	0·6	0·00987 Na^+ 0·00217 Cl^- 0·00385 $SO_4^=$	13	0·001798 Na^+ 0·00156 Cl^- 0·0001 $SO_4^=$	15·5 Na^+ 41·9 Cl^- 2·9 $SO_4^=$
8.700	untere	39	50	0·433 NaCl 2·557 Glaubersalz	0·6	0·01167 Na^+ 0·00373 Cl^- 0·00397 $SO_4^=$	37	0·29 NaCl 3·425 Glaubersalz	0·6	0·00969 Na^+ 0·00185 Cl^- 0·00392 $SO_4^=$	13	0·0019785 Na^+ 0·001882 Cl^- 0·00005 $SO_4^=$	16·9 Na^+ 50·5 Cl^- 1·3 $SO_4^=$
20.000	untere	39	50	0·433 NaCl 2·557 Glaubersalz	0·6	0·01167 Na^+ 0·00373 Cl^- 0·00397 $SO_4^=$	42	0·2 NaCl 2·9 Glaubersalz	0·6	0·008975 Na^+ 0·0015 Cl^- 0·0037 $SO_4^=$	8	0·002697 Na^+ 0·0022 Cl^- 0·00024 $SO_4^=$	23·2 Na^+ 59·3 Cl^- 6·2 SO_4
						II. Kochsalz- + Bittersalzlösung.							
6.700	obere	54	50	0·4 NaCl 3·6 Bittersalz	0·58	0·003448 Na^+ 0·0073 Mg^{++} 0·003448 Cl^- 0·0073 $SO_4^=$	60	0·979 NaCl 0·29 Mg 0·91 SO_3	0·61	0·008927 Na^+ 0·0072 Mg^{++} 0·01 Cl^- 0·0066 $SO_4^=$	Dazu gekommen 10	0·0001 Mg^{++} 0·0007 $SO_4^=$ Dazu gekommen 0·005479 Na^+ 0·006679 Cl^-	1·37 Mg^{++} 9·59 $SO_4^=$
8.500	obere	44	50	0·45 NaCl 3·15 Bittersalz	0·6	0·003879 Na^+ 0·0064 Mg^{++} 0·003879 Cl^- 0·0064 $SO_4^=$	35	1·1 NaCl 0·428 Mg 1·37 SO_3	0·6	0·00604 Na^+ 0·00623 Mg^{++} 0·0066 Cl^- 0·00595 $SO_4^=$	15	0·00017 Mg^{++} 0·00045 $SO_4^=$ Dazu gekommen 0·00216 Na^+ 0·00272 Cl^-	2·67 Mg^{++} 7·0 $SO_4^=$
6.700	untere	47	50	0·4 NaCl 3·6 Bittersalz	0·58	0·003448 Na^+ 0·0073 Mg^{++} 0·003448 Cl^- 0·0073 $SO_4^=$	40	1·125 NaCl 0·425 Mg 1·45 SO_3	0·59	0·00784 Na^+ 0·00708 Mg^{++} 0·0076 Cl^- 0·0072 $SO_4^=$	10	0·00022 Mg^{++} 0·0001 $SO_4^=$ Dazu gekommen 0·004152 Na^+ 0·004392 Cl^-	3·0 Mg^{++} 1·37 $SO_4^=$
8.500	untere	60	50	0·45 NaCl 3·15 Bittersalz	0·6	0·003879 Na^+ 0·0064 Mg^{++} 0·003879 Cl^- 0·0064 $SO_4^=$	42	1·077 NaCl 0·34 Mg 0·857 SO_3	0·59	0·004368 Na^+ 0·00588 Mg^{++} 0·0077 Cl^- 0·0042 $SO_4^=$	8	0·00052 Mg^{++} 0·0022 $SO_4^=$ Dazu gekommen 0·000489 Na^+ 0·003849 Cl^-	8·13 Mg^{++} 34·37 $SO_4^=$

III. Chlormagnesium- + Bittersalzlösung.

4.000	obere	49	50	1·56 Chlor- magnesium 2·05 Bitter- salz	0·6	0·0124 Mg^{++} 0·0165 Cl^{-} 0·00415 $SO_4^{=}$	47	0·638 NaCl 0·468 Mg 0·69 SO_3	0·6	0·009165 Mg^{++} 0·00517 Cl^{-} 0·004 $SO_4^{=}$ Dazu gekommen 0·00516 Na^{+}	3	0·001235 Mg^{++} 0·01333 Cl^{-} 0·00015 $SO_4^{=}$	26·1 Mg^{++} 68·7 Cl^{-} 3·62 $SO_4^{=}$
10.500	obere	31	50	1·56 Chlor- magnesium 2·05 Bitter- salz	0·6	0·0124 Mg^{++} 0·0165 Cl^{-} 0·00415 $SO_4^{=}$	57	0·63 NaCl 0·371 Mg 0·58 SO_3	0·59	0·008778 Mg^{++} 0·0057 Cl^{-} 0·0041 $SO_4^{=}$ Dazu gekommen 0·00359 Na^{+}	Dazu gekom- men 7	0·003622 Mg^{++} 0·0108 Cl^{-} 0·0000175 $SO_4^{=}$	29·21 Mg^{++} 65·45 Cl^{-} 0·42 $SO_4^{=}$
4.000	untere	63	50	1·56 Chlor- magnesium 2·05 Bitter- salz	0·6	0·0124 Mg^{++} 0·0165 Cl^{-} 0·00415 $SO_4^{=}$	56	0·55 NaCl 0·39 Mg 0·56 SO_3	0·59	0·00896 Mg^{++} 0·00529 Cl^{-} 0·0039 $SO_4^{=}$ Dazu gekommen 0·004788 Na^{+}	Dazu gekom- men 6	0·00344 Mg^{++} 0·0112 Cl^{-} 0·00023 $SO_4^{=}$	27·7 Mg^{++} 68·0 Cl^{-} 5·54 $SO_4^{=}$
10.500	untere	27	50	1·56 Chlor- magnesium 2·05 Bitter- salz	0·6	0·0124 Mg^{++} 0·0165 Cl^{-} 0·00415 $SO_4^{=}$	51	0·549 NaCl 0·392 Mg 0·638 SO_3	0·6	0·00816 Mg^{++} 0·00482 Cl^{-} 0·004 $SO_4^{=}$ Dazu gekommen 0·00336 Na^{+}	Dazu gekom- men 1	0·00424 Mg^{++} 0·011675 Cl^{-} 0·00008 $SO_4^{=}$	34·2 Mg^{++} 70·76 Cl^{-} 1·99 $SO_4^{=}$

IV. Chlormagnesium- + Glaubersalzlösung.

6.700	obere	54	50	1·1 Chlor- magnesium 2·037 Glau- bersalz	0·59	0·00632 Na^{+} 0·00585 Mg^{++} 0·0117 Cl^{-} 0·00316 $SO_4^{=}$	50	1·25 NaCl 0·153 Mg 0·352 SO_3	0·6	0·008805 Na^{+} 0·003185 Mg^{++} 0·01077 Cl^{-} 0·0022 $SO_4^{=}$	0	0·002665 Mg^{++} 0·000925 Cl^{-} 0·00096 SO_4 Dazu gekommen 0·002485 $Na^{=}$	45·56 Mg^{++} 7·9 Cl^{-} 30·37 $SO_4^{=}$
8.500	obere	66	50	1·2 Chlor- magnesium 2·2 Glauber- salz	0·6	0·0068 Na^{+} 0·0064 Mg^{++} 0·0128 Cl^{-} 0·0034 $SO_4^{=}$	56	1·38 NaCl 0·22 Mg 0·35 SO_3	0·6	0·0082 Na^{+} 0·005 Mg^{+} 0 0133 Cl^{-} 0·00245 $SO_4^{=}$	Dazu gekom- men 6	0·0014 Mg^{++} 0·00095 $SO_4^{=}$ Dazu gekommen 0·0014 Na^{+} 0·0005 Cl^{-}	21·9 Mg^{++} 27·95 $SO_4^{=}$
6.700	untere	47	50	1·1 Chlor- magnesium 2·037 Glau- bersalz	0·59	0·00632 Na^{+} 0·00585 Mg^{++} 0·0117 Cl^{-} 0·00316 $SO_4^{=}$	35	1·107 NaCl 0·231 Mg 0·71 SO_3	0·59	0·00566 Na^{+} 0·0036 Mg^{++} 0·00665 Cl^{-} 0·0031 $SO_4^{=}$	15	0·0006575 Na^{+} 0·00225 Mg^{++} 0·00505 Cl^{-} 0·00005375 $SO_4^{=}$	10·41 Na^{+} 38·46 Mg^{++} 43·16 Cl^{-} 1·71 $SO_4^{=}$

selbe möglichst gleich lang zu machen, zwischen 27 und 66 *cm*³. Jedoch schienen diese Unterschiede in der Länge der Schlingen ohne Einfluß auf die Resorption der Lösungen zu sein.

Die von uns erhaltenen Resultate sind in folgenden vier Tabellen zusammengestellt:

Danach ergibt sich also folgendes:

I. Aus einer Kochsalz- + Glaubersalzlösung wird zwar Flüssigkeit resorbiert, aber die resorbierten Mengen sind nicht groß und ungefähr denen aus einer reinen Glaubersalzlösung gleich. Was die Resorption der einzelnen Ionen anbelangt, so demonstrieren gerade in diesen Fällen sich die Unterschiede der Resorptionsgeschwindigkeit deutlichst: die Aufnahme von Cl^--Ionen ist eine reichliche, sie beträgt fast das Dreifache der Na^+-Ionen, während die Menge der eingeführten $SO_4^=$-Ionen sich kaum vermindert ergibt.

II. Bei der Anwendung des Gemisches: Kochsalz + Bittersalz fällt vor allem anderen die ungemein geringe Aufnahme der schwer resorbierbaren Mg^{++}- und $SO_4^=$-Ionen auf; zu den bereits in der eingeführten Lösung vorhandenen Na^+- und Cl^--Ionen sind solche in allen Fällen noch hinzugekommen, wenn auch nicht in einer solchen Menge wie bei der Anwendung einer reinen Bittersalzlösung.

III. Zu der Chlormagnesium- + Bittersalzlösung kam in drei Fällen Flüssigkeit hinzu, in einem Falle war eine Verminderung um nur 3 *cm*³ eingetreten. Aus dieser geringen Flüssigkeitsaufnahme oder vielmehr der Vermehrung der Darmflüssigkeit aber den Schluß zu ziehen, daß auch eine geringe Aufnahme von Ionen stattgefunden habe, ist man nicht berechtigt. Die Zahlen der resorbierten Cl-Ionen sind wie früher bei der Kochsalz- + Glaubersalzlösung hohe. Dagegen treten die Werte der resorbierten Mg^{++}-Ionen bedeutend zurück, während die Zahlen der eingeführten SO_4-Ionen kaum verringert sind.

IV. Aus der Chlormagnesium + Glaubersalzlösung der oberen Darmschlingen wanderten wie aus der Kochsalz- + Bittersalzlösung die schwer diffundier-, schwer resorbierbaren Mg^{++}- und SO_4-Ionen aus.

Wir sehen also, daß tatsächlich eine starke gegenseitige Beeinflussung der Diffusions- und Resorptionsgeschwindigkeiten in Gemischen schnell und langsam wandernder Ionen stattfindet. Dies ist von größter Bedeutung für die Beurteilung der Wirkung der Mineralwässer im Darm. Ist doch die mehr oder weniger hohe Konzentration derartiger „Mittelsalze“ im Darm von Ausschlag für ihre Wirkungen, die Konzentration ist aber abhängig von der Intensität der Diffusion der Salzionen und des Wassers.

Besonders wichtig ist das Überwiegen des Einflusses von Sulfationen, selbst wenn diese neben den leicht diffusiblen Chlorionen in verhältnismäßig geringer Menge vorhanden sind. Die Anwesenheit von Glaubersalz und noch mehr von Bittersalz (da alsdann auch noch die langsamere Diffusion der Magnesiumionen gegenüber den Natriumionen hinzu kommt), auch nur in kleinen Mengen muß daher einem Mineralwasser in bezug auf seine Wirkung und therapeutische Verwendbarkeit ein ganz bestimmtes Gepräge aufdrücken.

Von Interesse ist auch ein Vergleich der obigen Tabellen II und IV. In beiden wird über Versuche berichtet, bei denen alle vier Arten von Ionen nebeneinander in die Schlinge eingeführt wurden. Jedoch waren

die Konzentrationen der einzeln gegeneinander verschieden. In den Versuchen der Tabelle II sind die Chlor- und Natriumionen als Kochsalz und die Sulfat- und Magnesiumionen als Bittersalz miteinander verkettet, umgekehrt in den Versuchen der Tabelle IV die Chlor- und Magnesiumionen als Chlormagnesium und die Sulfat- und Natriumionen als Glaubersalz. Dementsprechend ist die Konzentration der Natriumionen im zweiten Falle ungefähr doppelt, die der Chlorionen mehr als dreimal so groß wie bei den Versuchen der ersten Reihe. Den Effekt sieht man in der bei weitem geringeren Resorption der Lösungen in Tabelle II.

Durch analog angestellte Versuche würde man auch Aufschluß erhalten über die eventuellen Beeinflussungen der Resorptionen im Darm durch anwesende Calciumionen, die ja ebenso wie die zweiwertigen Magnesiumionen nur sehr langsam resorbiert werden. Auch wäre der Frage näher zu treten, ob etwa schon die Anwesenheit sehr geringer Mengen einer bestimmten Ionenart imstande ist, irgend einen meßbaren Einfluß auf die Resorption anderer Salzbestandteile auszuüben.

Direkte Schlüsse auf die Wirkung der Lösung eines solchen Salzgemisches, beziehungsweise eines derartig zusammengesetzten Mineralwassers können wir allerdings nur bei diesen abführend wirkenden Wässern ziehen, da dieselbe ja direkt abhängig von der durch die langsame Resorption bedingte hoch bleibende Konzentration der Salze ist. Der äußerst geringen Diffusionsgeschwindigkeit der Sulfationen und Magnesiumionen verdankt das Bittersalz seine starke abführende Wirkung.

Die Langsamkeit der Diffusion bei den Magnesium- und Calciumionen ist auch von Bedeutung für eine andere Art von Darmwirkung. Diese zweiwertigen Erdalkaliionen haben die physiologisch wichtige Fähigkeit, kolloide Moleküle wie Eiweiß und ihnen nahe stehende Verbindungen in ihrer Löslichkeit und Quellung zu beeinflussen, indem sie die auf Zusammenlagerung und Verdichtung der Moleküle beruhenden verschiedenen Grade der Ausflockung und Koagulierung bedingen. Man führt diese Kondensierung darauf zurück, daß die im Organismus befindlichen negativ elektrisch geladenen Kolloidteilchen durch die positiv geladenen mehrwertigen Ionen des Calciums und Magnesiums entladen werden und sich nach Verlust ihrer elektrischen Ladung unter Bildung größerer Molekülkomplexe zusammenschließen.

Da die Resorption der Eiweißkörper und auch der Nukleoproteide erst nach einer weitgehenden Spaltung ihrer großen Kolloidmoleküle bei der Verdauung erfolgt, so würde die Gegenwart zahlreicher Calciumionen im Darm durch ihren oben geschilderten, eine Lockerung der großen Molekülkomplexe erschwerenden Einfluß auch deren Resorption hinderlich sein, was zumal bei den Nukleoproteiden wegen ihrer Beziehung zur Harnsäurebildung für die Therapie der Harnsäurediathese von Wert wäre. Festgestellt ist auch eine Beschränkung der Resorption von Phosphorsäure und von Fetten aus der Nahrung durch Kalk.

Diese Verdichtung der Kolloide, wenn sie sich, wie man wohl annehmen darf, auch als Allgemeinwirkung auf das lebende Protoplasma verschiedener Gewebe im Körper geltend macht, verspricht für die Erklärung mancher Wirkungen der Erdalkalien einmal von Bedeutung zu werden, besonders auch für die Erklärung der Heilwirkungen erdiger Mineralwässer.

Für eine lokale adstringierende Wirkung der Calciumionen im Darm spricht ja die Beobachtung einer stuhlanhaltenden Wirkung kalkreicher Wässer. Auch die bekannten heilsamen Wirkungen der erdigen Quellen bei gewissen Erkrankungen der Harnwege versucht man gern mit einer solchen Adstringierung in Beziehung zu bringen, da erwiesenermaßen ein Teil des resorbierten Kalkes, zumal bei einer durch reichlichere Wasserzuführung verstärkten Diurese durch den Harn zur Ausscheidung kommt.

Auch in dem Darm findet bei vermehrter Kalkzufuhr eine gesteigerte Kalkausscheidung statt. Diese ist deswegen von Interesse, weil dieser Anteil des Kalks an Phosphorsäure gebunden ist, welche dem Harn entzogen wird. Dadurch werden in letzterem günstigere Bedingungen für die Harnsäurelösung geschaffen, indem das Verhältnis des Mononatriumphosphats zum Dinatriumphosphat zugunsten des letzteren verschoben wird.

Daß tatsächlich der Eiweißabbau im Darm durch die Anwesenheit von größeren Mengen von Kalk behindert wird, ergaben auch Versuche, welche Verfasser* an Hühnern anstellte, die durch ausschließliche Fleischnahrung gichtkrank gemacht waren. Während die tägliche Harnsäureausscheidung bei zweien dieser Hühner bei einer Kost von täglich 150 *g* Fleisch 8·815 beziehungsweise 9·792 *g* betrug, sank sie bei gleichzeitiger Darreichung von 10 *g* Eierschalen zur Fleischkost auf 4·739 beziehungsweise 4·929 *g*.

Wie wir sehen, können wir uns wenigstens von einigen Arten von Mineralwässern gewisse Vorstellungen darüber bilden, wie sie wohl auf den Verdauungskanal wirken mögen. Ganz unsicher werden aber unsere Kenntnisse, wenn es sich darum handelt, Mineralwasserwirkungen zu beurteilen, die im Organismus durch die aus demselben durch Resorption aufgenommenen Bestandteile aufgelöst werden.

Die alkalischen Wässer verdanken ihre „alkalische Wirkung" dem nachträglichen Entstehen von OH-Ionen bei der hydrolytischen Spaltung der aus Hydrokarbonationen hervorgegangenen Karbonationen (s. Deutsches Bäderbuch, Chemische Einleitung). Im Blutserum ist die Konzentration der OH- und H-Ionen die gleiche; dasselbe ist daher elektrochemisch als neutral anzusehen. Deshalb werden aber auch durch Zufuhr „alkalischer Wässer" freie OH-Ionen kaum in den Geweben in Wirkung treten können. Über eine eventuell mögliche Vermehrung der letzteren im Blut oder in den Geweben wissen wir bisher nichts. Allerdings ist die Gegenwart einer bestimmten Menge leicht in Aktion tretender OH-Ionen im Organismus von größter Bedeutung, und wenn diese einmal durch übermäßige Säurezufuhr, durch welche das verfügbare fixe Alkali in Beschlag genommen wird, erheblich vermindert wird, so besteht ernste Lebensgefahr, welche man durch Injektion von kohlensaurem Alkali beseitigen kann. Doch kommt diese Art von Alkaliwirkung bei der Darreichung alkalischer Wässer höchstens nur in ganz geringem Maße in Betracht. Man wird außerdem auch noch an den die Gewebe lockernden, schleimlösenden und Fette emulgierenden Einfluß der kohlensauren Alkalien denken müssen. So kann man vielleicht die

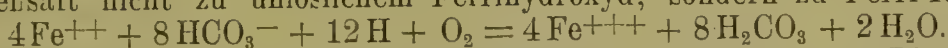
---

* *Kionka*, Archiv f. experiment. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 44, pag. 207.

bekannte Heilwirkung derartiger Mineralwässer bei katarrhalischen Erkrankungen der Schleimhäute, namentlich in den Luftwegen u. a., zu erklären versuchen. —

Von weiteren Mineraltrinkquellen kommen die Eisenwässer in Betracht. Das Eisen findet sich in ihnen in Form elektrisch dissoziierter Salze, also in Form von Ferri-Ionen oder — bei weitem häufiger — in Form von Ferro-Ionen, neben denen als Anionen bei den Eisenkarbonatquellen vor allem Hydrokarbonationen in Betracht zu ziehen sind.

Für die Wirkungen des Eisens im Organismus ist es ziemlich gleichgültig, ob es in Form von Ferri- oder von Ferro-Ionen im Mineralwasser enthalten ist. Gelangen Ferro-Ionen in den Magen, so können sie mit den dort vorhandenen Eiweißstoffen zunächst keinerlei Verbindungen eingehen. Sie werden hier durch den Sauerstoff der mitverschluckten Luft oxydiert, jedoch wegen der Gegenwart freier H-Ionen (der „freien Salzsäure“) im Magensaft nicht zu unlöslichem Ferrihydroxyd, sondern zu Ferri-Ionen:



$$4\,Fe^{++} + 8\,HCO_3^{-} + 12\,H + O_2 = 4\,Fe^{+++} + 8\,H_2CO_3 + 2\,H_2O.$$

Diese treten dann mit Eiweiß zu Eisenalbuminaten zusammen. Dieselben salzartigen Verbindnngen entstehen sofort, wenn von vornherein Ferri-Ionen in den Magen eingeführt werden.

Die Eisenalbuminate wirken nun zunächst in gewissem Sinne reizend auf die Schleimhaut des Magens und des Darmkanals. Sodann aber wird ein — allerdings nur sehr kleiner — Teil von ihnen im Duodenum resorbiert. Das resorbierte Eisen findet sich namentlich in der Leber wieder, teils noch als einfaches Ferro- bzw. Ferri-Ion, teils bereits „maskiert“, d. h. in Form komplexer Ionen oder in Form von Verbindungen, die einer elektrolytischen Dissoziation überhaupt nicht mehr fähig sind. Auf alle Fälle scheint es jetzt „organisch“ gebunden zu sein (z. B. als Nukleoproteid?). In gleicher, maskierter Form kann es auch im Knochenmark nachgewiesen werden, wohin es wohl aus dem Depositum in der Leber geschafft wird. Die Ausscheidung des Eisens erfolgt durch die Schleimhäute des Coecum und des Dickdarms und scheint in zeitlichen und örtlichen Schüben durch Auswanderung der Leukocyten und Abstoßung der Epithelien stattzufinden.

Die Wirkung des resorbierten Eisens haben wir uns, wie Verfasser in der Einleitung zu dem Abschnitt „Eisenquellen“* im Deutschen Bäderbuch ausführlich dargelegt hat, in zweierlei Weise zu denken. Einmal gibt das eingeführte Eisen Bildungsmaterial für rote Blutkörperchen, außerdem regt es aber auch noch die Bildung neuer roter Blutkörperchen im Knochenmark an. Es scheint hier „fermentartig“ als funktioneller Reiz zu wirken. Bei einer derartigen Wirkung kommt es aber nicht sowohl auf die quantitativen Verhältnisse der Eisenzufuhr als vielmehr auf die Qualität des eingeführten Eisens an. Wir dürfen es daher für diesen Teil der Eisenwirkung als belanglos ansehen, daß mit natürlichen Eisenwässern immer nur verhältnismäßig sehr geringe Eisenmengen dem Körper zugeführt werden. Andrerseits ist gerade diese niedrige Konzentration ein Vorteil mit Rücksicht auf die andere, örtliche Wirkung, die das Eisen auf die Magen- und Darmschleimhaut ausübt. Man kann diese „Reizwirkung“ in Parallele stellen mit der Wirkung reizender Gewürze und ähnlich

* *Kionka*, Eisenquellen. Deutsches Bäderbuch, pag. 286.

wirkender Medikamente, die man ja nicht nur bei Verdauungskrankheiten, sondern auch bei allgemeinen Ernährungsstörungen vielfach mit bestem Erfolge anwendet. Auf solche gelinde Reize reagieren auch chlorotische Individuen recht günstig. Es dürfen aber eben nur gelinde Reize sein; und da die örtliche Reizwirkung in ihrer Intensität abhängig ist von der Konzentration der betreffenden Lösung, so sind derartige reizende Mittel — wenigstens bis zu einer gewissen Grenze — um so bekömmlicher und therapeutisch zweckmäßiger, in je stärkerer Verdünnung sie zur Anwendung gelangen. Daher erscheint es erklärlich, daß gerade die Eisenquellen als eine besonders zweckmäßige Form der Eisendarreichung gelten.

So können wir uns wenigstens durch theoretische Überlegungen und auf Grund einiger physiologischer Experimente eine bestimmte Vorstellung über die Wirkung der Eisenwässer machen.

Vollkommen fehlen uns aber bis jetzt noch die wissenschaftlichen Grundlagen für die therapeutischen Indikationen einer anderen Art von Mineralwässern: den Schwefelquellen.

In diesen sind neben geringen Mengen absorbierten Schwefelwasserstoffs, den einige gleichzeitig kohlensäurehaltige Schwefelquellen besitzen, vor allem Hydrosulfidionen enthalten. Diese sieht man als die Träger der therapeutischen Wirkungen dieser Wässer an. Aber die Erscheinungen, die bis jetzt nach Resorption dieser Ionen oder von Schwefelwasserstoff experimentell beobachtet worden sind, haben wohl ein großes toxikologisches Interesse, geben aber absolut keine Hinweise auf irgendwelche therapeutische Indikationen. Wir sind bei diesen Mineralquellen noch vollständig auf die Erfahrungen der Empirie angewiesen.

— Überhaupt warten noch eine Menge von Fragen über die resorptiven Wirkungen der Mineralwässer ihrer Beantwortung.

Einige dieser Wirkungen kennen wir ja. So hat *Grube*-Neuenahr* den Einfluß von Mineralwässern auf den osmotischen Druck und den Wassergehalt des Blutes dargelegt und gezeigt, daß der fortgesetzte Genuß eines warmen Mineralwassers (Neuenahrer Sprudel) eine Zunahme des osmotischen Druckes und eine Abnahme des Wassergehaltes beziehungsweise eine Abnahme des Aschegehaltes des Blutes bewirkt und als Folge davon Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes sowie der organischen Trockensubstanz. Alle diese Veränderungen beruhen wahrscheinlich auf einer durch den Genuß des Mineralwassers bewirkten Vermehrung der Diurese.

Überhaupt wird man viele der beobachteten Mineralwasserwirkungen als sekundär, bedingt durch eine primäre Beeinflussung der Diurese, sich vorstellen müssen. Wie aber ein Mineralwasser auf die Diurese wirkt, das hängt im wesentlichen wohl von seiner Konzentration ab. Die „chemische" Arbeit der Niere, das heißt die aktive Zelltätigkeit, wird wohl von den in einem Mineralwasser zugeführten Substanzen nur wenig beeinflußt. Wohl aber sind diese von Einfluß auf die „physikalischen" Verhältnisse, die „osmotische Arbeit" der Niere. Über letztere haben uns eine Anzahl von Arbeiten Aufklärung verschafft, die *Frey*** in den letzten

---

* *Grube*, Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie, Bd. VI u. VII.
** *E. Frey*, Pflügers Archiv, Bd. 112 u. 115.

Jahren im pharmakologischen Institut in Jena ausgeführt hat. Danach kann man sich die physikalische Arbeit der Niere so vorstellen, daß in den Glomerulis ein Abpressen einer dem Blutserum ähnlich zusammengesetzten Flüssigkeit stattfindet und daß diese Flüssigkeit in den Tubulis contortis durch Abgabe von Wasser eingedickt oder durch Aufnahme von Wasser verdünnt wird. Die treibende Kraft ist der Blutdruck, der einerseits durch die Wand der Glomerulusgefäße den „provisorischen“ Harn abpreßt, andrerseits durch die Epithelzellen der Harnkanälchen Wasser treibt — bei der Eindickung des Harns von der Harnseite zur Blutseite — bei der Verdünnung des Harns von der Blutseite der Tubuli contorti in den Harn hinein. Maßgebend für den Mechanismus, welcher dabei zustande kommt (Konzentration oder Verdünnung), ist der Flüssigkeitsdruck, unter welchem der Harn in den Harnkanälchen steht, und der Druck, welchen das Blut in den Gefäßen der Tubuli contorti besitzt. Wieder ist es der Blutdruck, der den Flüssigkeitsdruck veranlaßt; er pflanzt sich einerseits auf den Harn in den Harnkanälchen, andrerseits auf das zweite Blutkapillarsystem fort, welches die Tubuli contorti umgibt.

Auf diese Weise kann man sich ein Bild machen, mit welchem Mechanismus die Niere ihre physikalische Arbeit, die Herstellung der Gesamtkonzentration des Harns, verrichtet.

Dabei haben wir zu unterscheiden zwischen dem Mechanismus einer Salzdiurese und dem Mechanismus einer Wasserdiurese.

Die erstere ist bedingt durch eine Gefäßerweiterung. Dabei ist die relative Verdünnung des Harns durch das schnellere Fließen und die damit einhergehende Verminderung der Rückresorption zu erklären. Dagegen kommt die Diurese durch Wasserzufuhr dadurch zustande, daß zu dem provisorischen Harn Wasser in den Tubulis contortis hinzu sezerniert wird; daher ist einerseits der Harn vermehrt, andrerseits verdünnt.

Die Wirkung der Mineralwässer auf die Niere werden wir mit Rücksicht auf die äußerst niedrige Konzentration des größten Teiles derselben im wesentlichen wohl nur als eine Wasserdiurese auffassen müssen. Es wäre danach für das Zustandekommen derselben ganz gleichgültig, welche Art von Salzen in dem Wasser enthalten ist. Natürlich kommen bei diesem Mechanismus nur die wirklich resorbierten Salze in Frage. Im Darm schlecht resorbierbare Salze werden ohne nennenswerten Einfluß auf die Nieren sein und im Gegenteil eine Ableitung des Wassers durch den Darm bewirken, somit auch dem Zustandekommen einer „Wasserdiurese“ entgegen arbeiten. Für die diuretische Wirkung der Mineralwässer ist es aber von Wichtigkeit, daß wir bei Einführung der letzteren den Körper vor den schädlichen Einwirkungen schützen, den schwach mineralisiertes (oder gar destilliertes) Wasser bekanntlich einmal auf die Epithelien der Verdauungswege, sodann auf den gesamten Organismus durch übermäßige Ausfuhr mineralischer Stoffe (ohne gleichzeitigen Ersatz durch andere) ausübt.

Über die Einwirkungen der Mineralwässer auf andere Sekretionsvorgänge im Organismus — abgesehen von den „örtlichen“ Wirkungen im Verdauungskanal — können wir uns vor der Hand noch keine bestimmten Vorstellungen machen.

Schließlich müssen wir nach kritischer Durchsicht der vielen Arbeiten, welche sich mit der Frage der Beeinflussung des Stoffwechsels

durch Mineralwässer beschäftigen, am Ende doch zugestehen, daß auch auf diesem Gebiete — zum Beispiel über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung — vollkommen gesicherte Tatsachen vorläufig noch fehlen. Es sind auch eine Menge Einzelheiten über den Mineralstoffwechsel mitgeteilt, aber sie genügen zur Zeit noch nicht, um ein Gesamtbild zu geben, beruhen aber auch zum großen Teil auf sehr unvollkommenen Untersuchungen.

Wir sehen, meine Herren, daß unsere Kenntnisse von den Mineralwasserwirkungen zur Zeit noch außerordentlich lückenhaft sind. Kaum auf irgend einem anderen Gebiete der Therapie haben wir so wenig durch experimentelle Untersuchungen sichergestellte Kenntnisse wie auf diesem. Trotzdem handelt es sich bei der Balneologie um einen der ältesten Zweige der Medizin. Ich habe Ihnen in dem vorigen Vortrage gezeigt, in welch großem Maße die balneologischen Heilmittel therapeutisch angewandt werden. Es muß daher eine der wichtigsten Aufgaben der wissenschaftlich arbeitenden Ärzte sein, mit aller Energie daran zu arbeiten, auch der Balneologie eine ausreichende wissenschaftliche Grundlage zu schaffen.

REGISTER.

(Die beigesetzten Ziffern bedeuten die Seitenzahl.)

Druck von Gottlieb Gistel & Cie., Wien, III., Münzgasse 6.

68

